

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**La aplicación de un protocolo de cribado de cáncer anal
en población de riesgo permite diagnosticar y tratar
precozmente las lesiones precursoras**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gonzalo Sanz Ortega

Directores

**Julián Sanz Ortega
Javier Cerdán Miguel
Antonio José Torres García**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



“LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CRIBADO DE CÁNCER ANAL
EN POBLACIÓN DE RIESGO PERMITE DIAGNOSTICAR Y TRATAR
PRECOZMENTE LAS LESIONES PRECURSORAS.”

TESIS DOCTORAL

GONZALO SANZ ORTEGA

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



“LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CRIBADO DE CÁNCER ANAL
EN POBLACIÓN DE RIESGO PERMITE DIAGNOSTICAR Y TRATAR
PRECOZMENTE LAS LESIONES PRECURSORAS.”

DOCTORANDO

GONZALO SANZ ORTEGA

DIRECTORES

Julián Sanz Ortega

Javier Cerdán Miguel

Antonio José Torres García

Madrid, 2015

Financiado parcialmente gracias para la adquisición de material inventariable (Anoscopio de Alta Resolución, Coagulador de Infra-rojos) y fungible (anuscopios desechables, reactivos de laboratorio, pinzas de biopsia..) por dos Proyectos de Investigación a través de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico San Carlos.

- Beca de Investigación Fundación Mutua-Madrileña: “Tratamiento precoz de neoplasias intraepiteliales anales con fotocoagulador de infrarrojos, detectadas en un programa de cribado de cáncer anal mediante anoscopia de alta resolución en pacientes de riesgo”.

Investigador principal: Gonzalo Sanz Ortega

Proyecto ref. AP 88172011. Vigencia 2011-2014.

Proyecto de Investigación Multicéntrico Ministerio Sanidad y Consumo coordinado por Hospital Ramón y Cajal: “Prevención del cáncer anal: evaluación del valor diagnóstico de la Anoscopia de Alta Resolución y del valor pronóstico de marcadores moleculares de varones homosexuales VIH-positivos”.

Proyecto ref. 049/11. Vigencia 2011-2014.

A mi padre,

Por su constante ejemplo en la vida y en el trabajo. Espero que te guste desde nos estés viendo..

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis por el apoyo y estímulo constante.

A Elena, el motor que impulsa mi vida desde el Amor y a los niños que vinieron con ella. Sin vosotros nada sería posible.

A mi madre, tus sacrificios todos estos años han sido el origen de los éxitos de tus cuatro hijos.

A mis hermanos.

A todos los cirujanos que se han cruzado en algún momento en mi vida , todos me han aportado algo.

A Cristina, porque haces que los números cobren sentido.

Al espíritu de la Tercera Sur y a todos mis amigos de la Unidad.

Rodri, sin ti y tú apoyo (no sólo informático) no existiría esta Tesis.

Gracias.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAP: Amputación Abdomino-Perineal

AAR: Anoscopia de Alta Resolución

AC: Anal carcinoma

AG: Alto Grado

ADN: Ácido Desoxi-Ribonucleico

AIN: Anal Intraepithelial Neoplasia/ Neoplasia Intraepithelial Anal

AIN-1: Low-risk AIN / AIN de Bajo Riesgo

AIN-3: High risk AIN/ AIN de Alto Riesgo

APE: Abdomino-Perineal Excision

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H: Atypical Squamous Cells cannot exclude High-grade SIL

CIN-3: Cervical Intraepithelial Neoplasia/ Neoplasia Intraepithelial

Cervical AG

CMV: Citomegalovirus

DAG: Displasia de Alto Grado

Er:YAG: Erbium: Yttrium/Aluminum/Garnet Laser

ETS: Enfermedad de transmisión sexual

HSH: Hombres que mantienen sexo con hombres

H-SIL: Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Riesgo/ High Grade

Squamous Intraepithelial Lesion

HPV: Human papillomavirus

IR: Infrared Coagulator/ Coagulador de Infrarrojos

Láser PDL : Pulsed Dye Laser

L-SIL: Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Riesgo/Low Grade

Squamous Intraepithelial Lesion

Nd:YAG: Neodymium:YAG

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Polymerase Chain Reaction/ Reacción en Cadena de la Polimerasa

RIC: Rango Intercuartil

RR: Riesgo Relativo

STD: Sexually transmitted disease

VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia/ Neoplasia Intraepitelial

VEB: Virus de Epstein Baar

VHS: Virus Herpes Simple

VIN-3: Vulvar Intraepithelial Neoplasia/ Neoplasia Intraepitelial AG

VPH: Virus del papiloma humano

VPH-BR: VPH Bajo Riesgo

VPH-AR: VPH Alto Riesgo

ÍNDICE

	Página
0.-RESUMEN/SUMMARY	1-17
1.-INTRODUCCIÓN	
1.1-Estado actual del problema	19-21
1.2-infección anal por VPH	21-40
1.2.1-Condilomas	
1.2.1.1-Formas de presentación	
1.2.1.2-Tratamiento	
1.2.1.3-Transformación tumoral y VPH	
1.2.1.4-Factores de riesgo carcinogénicos	
1.2.2- Lesiones precursoras: AIN	
1.2.2.1- Formas de presentación	
1.2.2.2- Transformación tumoral y VPH	
1.2.2.3- Tratamiento	
1.2.3.-Carcinoma epidermoide anal: CA	
1.2.3.1- Epidemiología	
1.2.3.2- Tratamiento	
1.3-Diagnóstico de la infección por VPH y AIN	40-50
1.3.1.-Cribado anal	
1.3.2.-Citología anal	
1.3.3.-Anoscopia de Alta Resolución (AAR)	
1.3.4.-Papel de la vacuna del VPH	

2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.-Hipótesis	51-52
2.1.-Objetivos	53
2.1.1.-Objetivo principal	
2.1.2.-Objetivos secundarios	

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.-Ámbito del estudio	55
3.2.- Diseño del estudio	55
3.3.-Población	55-56
3.4.-Variables	56-62
3.4.1.-Variables dependientes	
3.4.2.-Variables independientes	
3.5.- Metodología	63-67
3.5.1.-Distribución grupos	
3.5.2.-Diagrama/"Algoritmo" de cribado y seguimiento	
3.5.3.-Manejo pacientes	
3.5.4.-Realización técnicas diagnósticas y terapéuticas	
3.5.4.1.-Citología anal	
3.5.4.2.-AAR	
3.5.4.3.-Biopsia anal	
3.6.-Consideraciones éticas	68
3.7.- Método estadístico	68-69

4.-RESULTADOS

4.1.- Análisis descriptivo	70-72
4.1.1.-Grupo de cribado	

4.1.2.-Grupo con lesiones	
4.1.3.-Comparativa ambos grupos	
4.2.-Análisis AAR y Citología	72-73
4.3.-Análisis variable dependiente: histológica	74-76
4.3.1.-Análisis cohorte según cribado o no	
4.3.2.-Análisis cohorte biopsiada según cribado o no	
4.3.1.-Análisis global de la cohorte	
4.4.- Análisis variables independientes	
4.4.1.- Cuantitativas	76-79
4.4.2.-Cualitativas	
4.4.2.1.-Epidemiológicas	79-82
4.4.2.2.-Clínicas	82
4.4.2.3.-Genotipos de VPH	83-84
4.4.2.4.-Tratamientos	84-88
4.4.2.5.-Seguimiento	88-89
4.5.-Análisis logístico	90-91
5.-DISCUSIÓN	92-112
6.-CONCLUSIONES	113-114
7.-BIBLIOGRAFÍA	115-133

RESUMEN/SUMMARY

“LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CRIBADO DE CÁNCER ANAL EN POBLACIÓN DE RIESGO PERMITE DIAGNOSTICAR Y TRATAR PRECOZMENTE LAS LESIONES PRECURSORAS.”

INTRODUCCIÓN.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más extendida en el mundo.

La fuerte evidencia del VPH como agente causal en los cánceres de cuello uterino, pene, vulva, vagina, ano y oro-faringe la destaca la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

Se ha producido un auge de la patología relacionada con el VPH a nivel anal. Ha aumentado en nuestro medio de la incidencia del cáncer anal en poblaciones de riesgo (inmunodeprimidos, homosexuales, antecedentes de neoplasias por VPH...). El VPH causa condilomas y lesiones preneoplásicas, que sin tratamiento pueden acabar degenerando en carcinomas.

-Transformación tumoral y VPH: La relación del VPH con el cáncer de cérvix y ano es clara y comparten muchos factores de riesgo: tabaco, alcohol, drogas, promiscuidad, otras ETS, el estado inmunológico, factores dietéticos, ambientales e incluso hormonales y el sexo anal receptivo.

El VPH normalmente se elimina por el huésped sin producir ninguna alteración (Infección latente). A veces produce una infección persistente y

subclínica y en ocasiones una infección clínica, que pueden ser: condilomas, Neoplasias Intraepiteliales y carcinomas anales (CA).

a).-Condilomas anales:

La manifestación clínica más frecuente. Es recomendable en todo paciente con condilomas realizar una anuscopia.

Existen diferentes tratamientos, desde la cirugía convencional hasta los inmunomoduladores. No existe evidencia científica de nivel I sobre ellos. Sin embargo todos tienen un alto índice de recidiva debido a que no eliminan el VPH.

b).-Lesiones precursoras anales: displasia anal.

La Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) es el paso previo al Carcinoma Anal (CA). Se diagnostica por biopsia.

Se clasifican los AIN en distintos grados:

- Clasificación Histológica: AIN de Bajo Riesgo (AIN-1) o AIN de Alto Riesgo (AIN-3 o Displasia de Alto Grado: DAG).
- Clasificación Citológica: ASCUS, ASC-H, L-SIL, H-SIL.

Las lesiones de bajo grado pueden regresar espontáneamente o progresar hacia un AIN-3 o CA.

Tratamiento del AIN: Agentes tópicos, inmunomoduladores, escisión quirúrgica, o coagulador por infrarrojos (IR). La literatura muestra la evolución del AIN-3 sin tratamiento hacia el cáncer, especialmente en pacientes VIH.

c).- Carcinoma epidermoide de ano.

Está aumentando su incidencia en pacientes de riesgo y se equipara a la del cáncer de cérvix antes de los programas de cribado.

La mortalidad del CA depende de la afectación local, regional o a distancia. El tratamiento se basa en la radio-quimioterapia: el 60-85% de respuesta completa; si no, se hará una Amputación Abdomino-Perineal (AAP). Si la lesión es menor de 2 cm se realiza cirugía local.

Diagnóstico de la infección y la neoplasia anal:

El cribado de CA se realiza para detectar la displasia precozmente y prevenir su progresión. La citología anal es la herramienta ideal, apoyada en la Anoscopia de Alta Resolución (AAR).

HIPÓTESIS:

SI APLICAR UN PROTOCOLO DE CRIBADO DE CÁNCER ANAL
EN POBLACIÓN DE RIESGO PERMITIRÍA DIAGNOSTICAR Y TRATAR
PRECOZMENTE LAS LESIONES PRECURSORAS

OBJETIVO PRICIPAL:

Analizar la efectividad de un programa de cribado en la
detección de las lesiones precursoras de CA.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Analizar variables epidemiológicas y clínicas en relación a mayor frecuencia de lesiones preneoplásicas o CA.
2. Describir la frecuencia de CA y sus lesiones.
3. Analizar diferentes tratamientos de lesiones displásicas de Alto Grado o CA.

MATERIAL Y METODOS

Cohorte prospectiva de 335 mujeres y hombres consecutivos sexualmente activos: heterosexuales, homosexuales o bisexuales. Presentaban lesiones ano-genitales por VPH o se incluían como cribado.

Variables dependientes: estudio histopatológico.

- Lesiones crónicas o refractarias al tratamiento.
- Sospechosas de malignidad.
- Biopsiadas durante la Anuscopia de Alta Resolución (AAR).

Variables independientes incluían:

- Datos epidemiológicos y clínicos.
- Resultados de la AAR.
- Genotipo VPH.
- Citología anal.
- Tipos de tratamiento usados para las lesiones anales.

RESULTADOS

Se recogen 335 pacientes, 248 eran varones. 173 (52,3%) eran VIH +.

Se incluyeron en el estudio como población de cribado o con lesiones sospechosas/refractarias al tratamiento.

Se realizó cribado en 154 de los pacientes (46,0%), mientras que el resto se trataron por lesiones sospechosas o refractarias.

Entre la población que presentaba lesiones la existencia de verrugas alcanzaba el 90,6% y sólo 31 (20,5%) en la de cribado ($p<0,001$).

En el grupo de cribado 19 (95,0%) de las 20 lesiones se extirparon completamente en una intervención ($p=0.333$), siendo or tanto cirugías menos agresivas.

En toda la cohorte se hizo biopsia a 177 pacientes (20 de cribado):

- 102 pacientes con condilomas (30,4%),
- 27 casos AIN-1 (8,0%).
- 25 pacientes AIN-3 (7,5%).
- 23 casos CA (6,9%).

Se identificó al menos displasia en el 22,4% de la población biopsiada, siendo lesiones con displasia de alto grado y/o malignas en el 14,4%.

Como variables independientes de mayor frecuencia de lesiones AG o CA destacan:

- Antecedentes carcinoma cervical previo ($p=0.034$).
- Antecedentes CIN-3 ($p< 0.06$).
- Antecedentes VIN-3 ($p=0.004$).
- Antecedentes de AIN-3 ($p<0.001$).
- El porcentaje de carcinomas sin condilomas asociados fue mayor (n13, 59,1%) que en el resto de las biopsias como condilomas o displasia de cualquier grado ($p<0.001$);
- Entre 252 pacientes estudiados con PCR se identificaron más genotipos VPH-AR en las lesiones displásicas ($p=0,016$).
- Se diagnosticaron 25 AIN-3: 12 varones y 2 mujeres eran VIH+ y de ellas la mayoría tenían antecedentes de neoplasias ano-genitales previas.

Se hizo resección local de todas las lesiones.

- Se diagnosticaron 23 CA: 9 varones y una mujer VIH+. En 7 se hizo extirpación local y el resto quimio-radioterapia o AAP.

- Los VIH tienen menos condilomas que otras lesiones, los inmunocompetentes más condilomas.

CONCLUSIONES:

1. El cribado cumplió como factor protector para la detección precoz de lesiones anales de alto grado.
2. Los factores asociados a una mayor frecuencia de DAG fueron los antecedentes personales de neoplasias relacionadas con el VPH.
3. El cribado permitió detectar lesiones displásicas en su fase asintomática y favoreció un tratamiento conservador de las mismas.
4. La detección de las Displasia de Altos Grados, antes de que se vuelvan invasivas, permitió un tratamiento local de las lesiones y un buen control de la displasia.

THE UTILITY OF A SCREENING PROGRAM IN ANAL CANCER FOR EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRECURSORY LESIONS

INTRODUCTION.

Infection with human papillomavirus (HPV) is, worldwide, the most frequent sexually transmitted disease (STD).

A strong evidence supporting HPV as a necessary cause of cervical, penis, vulva, vagina, anal and oropharyngeal cancer has been recognized by the International Agency for Research on Cancer.

In the last decade the study of the HPV-related anal pathology has considerably increased and this relates to a greater incidence of anal cancer and its precursory lesions in our environment, especially in high-risk population (immune-suppressed, homosexuals, previous HPV-related cancers...).

HPV is responsible for anal condylomas and pre-neoplastic lesions, which, if not treated, can degenerate in anal carcinoma (AC). Malignant transformation and HPV: The relationship between HPV and precursory lesions and cancer of cervix has been firmly demonstrated. In the case of anal lesions,

there are some semblances and they share many risk factors: tobacco, alcohol intake, drugs, promiscuity, receptive anal sex, other STD, immunological status, diet, environmental and even hormonal factors.

HPV can cause a latent infection (HPV eliminated by the host without repercussion), a subclinical persistent infection or a clinical infection with a) condylomas, b) intraepithelial neoplasms or c) pre-neoplastic lesions and epidermoid carcinomas.

a) Anal Condylomas: Is the most frequent clinical presentation, and in this setting, anoscopy is mandatory. Several treatments can be offered to the patient, ranging from classical surgery to immunomodulation, although no grade I scientific evidence is available and all of them present a high recurrence rate because the HPV is not eradicated.

b).-Precursory anal lesions: anal dysplasia:

Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN): is the previous phase to anal carcinoma (AC). Biopsy is necessary for diagnosis.

AIN can be classified under different criteria:

- Hystologic Classification: Low-risk AIN (AIN-1), High risk AIN (AIN-3 or high grade displasia)
- Cytology Classification: ASCUS, ASC-H, L-SIL, H-SIL

Low-grade lesions can spontaneously downgrade or progress to AIN-3 or AC.

Treatment for AIN: Topical agents, immunomodulation, surgical scission, infrared (IR) coagulation. In the absence of treatment, the evidence has demonstrated the evolution of AIN-3 to cancer, especially in HIV patients.

c).-Anal epidermoid carcinoma: The incidence is increasing in high-risk patients, and it has been equated to the risk of cervix cancer before the screening programs.

The mortality rate of AC depends on local, regional and distant extension. Treatment is based in chemo-radio-therapy with a 60-85% of complete response. In the absence of response, and abdomino-perineal excision (APE) is indicated. In case of small lesions under 2cm, local excision is possible.

Diagnosis of HPV infection and anal neoplasm:

The aim of the screening programs of AC is the early detection of dysplasia in order to prevent progression. Anal cytology is the ideal tool, supported by High Resolution Anoscopy (HRA).

AIMS:

MAIN AIM:

To analyze the effectiveness of a screening program in the early detection of precursory lesions of anal cancer.

SECONDARY AIMS:

1. To analyze the epidemiological and clinical variables, most frequently related to pre-neoplastic anal lesions or AC.
2. To describe the frequency of AC and its lesions.
3. To analyze the different treatment options for high-grade dysplastic lesions or AC.

PATIENTS AND METHODS

A prospective cohort study of 335 consecutive sexually-active patients has been performed. Patients were either included during the screening program or presented with ano-genital HPV-related lesions

Dependent variables: histopathological study:

- Chronic or treatment-refractory lesions
- Highly suspicious of malignant transformation lesions
- Biopsed lesions during HRA

Independent variables

- Epidemiological and clinical data
- Results of HRA
- HPV genotype
- Citology
- Type of treatment

RESULTS

Data from 335 patients was collected, and 173 (52.3%) of them were HIV +. 154 (40.6%) patients underwent screening, and the remaining patients were treated for suspicious or refractory lesions. Among these two populations, the incidence of verrucous lesions was 20.5% (n=31) vs 90.6% respectively ($p<0.001$).

Biopsy was performed in 177 patients (20 patients from screening) and results were as follows: 102 patients with condylomas (30.4%), 27 cases of AIN-1 (8%), 25 patients with AIN-3 (7.5%) and 23 cases of AC (6,9%). Dysplasia was identified in 22.4% of the study population, being high-grade and/or malignant in 14.4% of the cases.

The most relevant independent variables related to a higher frequency of AG or AC were

- Previous history of cervix carcinoma ($p=0.034$).
- Previous history of CIN-3 ($p< 0.06$).
- Previous history of VIN-3 ($p=0.004$).
- Previous history of AIN-3 ($p<0.001$).

- The proportion of AC without associated condyloma was 59.1%, (n=13), and it was significantly higher than in the remaining biopsies (condyloma or any-grade dysplasia, $p<0.001$);
- In 252 patients we studied HPV by Polymerase Chain Reaction (PCR), a greater number of genotypes of HPV-AR were identified in dysplastic lesions ($p=0.016$).
- Twenty five AIN-3 were diagnosed and 14 of them were HIV+ (12 males and 2 females); most of them had previous history of ano-genital neoplasms. All lesions were locally excised.
- AC was diagnosed in 23 patients, being HIV+ 10 of them (9 males and 1 female). Seven patients underwent local excision and the remaining patients received either chemo-radio-teraphy or APE.
- While HIV + patients showed a lower number of condylomas (compared to other lesions), immunocompetent patients presented more frequently condylomas.

CONCLUSIONS:

1. Screening is a protective factor for the early detection of high grade anal lesions.
2. A previous history of HPV-related neoplasm is associated to a greater incidence of high-grade dysplasia.
3. Screening allows the early detection of dysplasia and favours the conservative treatment.
4. Early detection of high-grade dysplasia, before it evolves into invasive, allows a local treatment of the lesions and an appropriate control of the dysplasia.
5. Follow-up after treatment is mandatory, due to the high risk of new on-set lesions or disease progression.
6. Despite aggressive treatments of invasive carcinoma, tumoral recurrence can occur.

1.-INTRODUCCIÓN.

1.1.-Estado actual del problema:

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más extendida a lo largo de todo el mundo [1]. Se trata de un ADN virus altamente infectivo, que se transmite por contacto entre superficies epidérmicas y que se ha relacionado con la aparición de neoplasias a nivel genital. En las últimas décadas se ha evidenciado un cambio en los hábitos sexuales en una parte de la población, favorecido, entre otros factores socio-religiosos, por el acceso rápido, fácil y anónimo al sexo. Esto lo aportan las nuevas tecnologías y las redes sociales (vía internet o dispositivos y aplicaciones móviles), especialmente en determinados colectivos que han sido históricamente más promiscuos (“gays” u hombres que mantienen sexo con hombres: HSH). Este anonimato, junto con la menor estigmatización que sufren en los países industrializados estos colectivos, ha llevado a una mayor exposición a diferentes ETS. Junto a esto se ha popularizado en estos ambientes el mantener relaciones sexuales bajo el efecto de drogas recreativas (incluso vía rectal) y/o en grupo con o sin protección por métodos de barrera [2,3].

La incidencia y prevalencia exacta de la infección VPH no se puede determinar, siendo probablemente la ETS más frecuente. En Estados Unidos su incidencia es de un millón de nuevos casos al año y la prevalencia alcanza los 5 millones, pero se sabe que el 75% de la población entra en contacto con el VPH. Hasta el 46% de los VPH se detectan posteriormente, pero solo el 4% de los sujetos expuestos presentan lesiones macroscópicas ano-genitales [4,5,6].

En la última década se ha producido un auge en el estudio de la patología relacionada con el VPH a nivel anal. Ello se debe al aumento en nuestro medio de la incidencia del cáncer anal y de sus lesiones precursoras, especialmente en poblaciones de riesgo (inmunodeprimidos, homosexuales, antecedentes de neoplasias por VPH...). En dichos pacientes este riesgo se ha equiparado al que tenían las mujeres de padecer un cáncer de cérvix antes de que se pusieran en marcha los programas de cribado mediante citología cervical (Papanicolau) [7,8].

La fuerte evidencia del VPH como agente causal en los cánceres de cuello uterino, pene, vulva, vagina, ano y oro-faringe ha sido destacada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce en su Monografía sobre el HPV [9], que este virus, especialmente el HPV-16, es agente causal de múltiples cánceres (pene, ano, cérvix, vagina, vulva, oro-faringe...).

El VPH causa los condilomas anales, pero debemos conocer que éstos pueden malignizar y que esta infección también se relaciona con lesiones preneoplásicas, que si no se tratan pueden acabar degenerando en carcinomas de canal anal o margen anal[10]. Se han identificado más de 120 genotipos de VPH, según el cuál tienen una especial apetencia por distintos tipos de epitelio (mucosas, piel...). En el tracto genital se han detectado al menos 35 tipos diferentes de VPH, que a su vez se dividen en 2 grupos: los tipos de alto riesgo y los de bajo riesgo oncogénico. Se ha demostrado que el VPH de alto riesgo (VPH-AR) es necesario para el desarrollo del cáncer cervical en mujeres y de sus lesiones precursoras: las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN); por tanto hay

una evidencia de que el VPH sería causa del cáncer anal y de sus lesiones precursoras, las neoplasias intraepiteliales anales (AIN) [11, 12].

El mecanismo de infección es de sobra conocido. El VPH se transmite por contacto sexual, colonizándose los queratinocitos gracias a los microtraumatismos provocados durante una relación sexual. La mayoría de individuos expuestos a una infección por VPH consiguen eliminar el virus sin desarrollar lesiones en menos de dos años [13]. Cuando se producen infecciones de repetición, sobreinfecciones o persistencia de la misma por falta de respuesta del sistema inmune del paciente, el virus puede integrarse en el genoma de la célula huésped. Este hecho, junto con la acción inflamatoria de los traumatismos sexuales repetidos y de otros patógenos potencialmente carcinogénicos (Virus de Epstein Baar: VEB, Citomegalovirus: CMV e incluso el propio VIH) contribuyen a la transformación oncológica siguiendo la secuencia de displasia, displasia alto grado o cáncer in-situ y carcinoma. Una infección persistente por VPH es capaz de producir lesiones en todas aquellas zonas que han estado expuestas al virus: cérvix, vagina, vulva, ano, pene y toda la piel circundante del periné y anodermo, así como también en la orofaringe de los sujetos que han practicado sexo oral [14].

1.2.-Infección anal por VPH:

Desde hace décadas se conoce y se ha estudiado en profundidad la infección del VPH en los genitales femeninos, pero recientemente se han publicado tasas de infección similares entre varones [15]. Una vez que se transmite el VPH existen tres posibles escenarios. El primero y más frecuente es que las defensas del huésped, principalmente mediante la inmunidad celular,

aunque también por la mediada por Anticuerpos, van a eliminar el virus sin que éste haya producido ninguna alteración. Se conoce como Infección latente, y se ha demostrado que las mujeres sanas consiguen aclarar esta infección en más del 90% de los casos. En los casos en que ésta inmunidad esté comprometida (inmunodepresión, tratamientos con corticoides, desnutrición...) o que se produzcan reinfecciones por el mismo o diferente genotipo de VPH, el virus se integra en el genoma de las células huésped y produce una infección persistente, pero es subclínica y únicamente vamos a identificar el virus o lesiones producidas por éste cuando realizamos estudios específicos en busca de los mismos. El tercer escenario es en el que tras una infección persistente el virus es capaz, favorecido por una serie de factores de riesgo que analizaremos más adelante, de producir lesiones clínicas. Dentro de esta etapa pueden existir o coexistir tres tipos de lesiones: las verrugas o condilomas acuminados, las Neoplasias Intraepiteliales (Anales, Cervicales, Vaginales, Vulvares...) y por último, los carcinomas epidermoides, que surgen desde las Neoplasias Intraepiteliales, que van aumentando progresivamente su grado de displasia.

1.2.1-Condilomas

1.2.1.1-Formas de presentación

La manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH son los condilomas: detectables en la inspección ocular con el aspecto típico o no, aunque a veces sólo se evidencian mediante exploraciones dirigidas (anuscopia con ácido acético o lugol) en el seno de estudios de cribado [16].

-Las formas macroscópicas son lesiones exofíticas, firmes, confluentes o aisladas, con gran variabilidad de tamaño, relieve, superficie y coloración. Para diferenciarlos de las lesiones planas sifilíticas nos fijaremos en su base pediculada y papilomatosa. Las lesiones pueden ser únicas, múltiples o multicéntricas.

-Las formas subclínicas son máculas aplanadas, leucoplásicas y que precisan de la utilización de la anoscopia de alta resolución (AAR) con ácido acético para su diagnóstico, como demostró Virat et al, en un estudio sobre 100 pacientes en el que detectaron hasta un 43% de lesiones subclínicas. Se sabe que un 30% de los homosexuales con condilomas tienen afectación a nivel del canal anal, progresando hasta la línea pectínea en el 50% de los casos. Por tanto es mandatorio en todo paciente con afectación por condilomas realizar una anoscopia en busca de lesiones [17].

-La Papulosis bowenoide hace referencia a aquellas lesiones genitales que tienen aspecto de pequeñas pápulas lenticulares, bien delimitadas, múltiples y pigmentadas, que suelen ser algo verrucosas o completamente lisas y en las que se identifica el VPH. Afecta a varones jóvenes y su evolución es crónica, pudiendo involucionar sin tratamiento o aparecer en brotes. Al microscopio se ven células disqueratóticas muy alteradas, pero clínicamente no se comportan como precancerosas.

-Enfermedad de Bowen: aparece una placa de color rojo intenso, poco sobre-elevada, lisa y bien delimitada. Tiene un crecimiento lento pero progresivo, después de años se tiende a erosionar y adopta un aspecto escamoso. Finalmente se vuelve más infiltrante, transformándose en un carcinoma espinocelular [18].

-Algunos casos pueden llegar a tener un gran tamaño, como el Tumor de Buschke-Loewenstein o Condiloma anal gigante, que fue descrito en 1925 como una lesión verrucosa que aparece en forma circunferencial por el perineo, formando grandes acúmulos (tipo coliflor), y que cubre el orificio anal. A pesar de su aparatosidad sólo tiene capacidad de malignización en un 15% de los casos y se relaciona hasta en un 32% con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) [19].

-Hay pacientes que permanecen asintomáticos, pero los condilomas pueden producir prurito local, sensación de quemadura, irritación local, mal olor y secreciones. Cuando la lesión maligniza y se vuelve infiltrante además puede producir dolor, tenesmo rectal e incluso en cuadros avanzados clínica de obstrucción intestinal.

-Las complicaciones no son frecuentes, pero debemos recordar que pueden sangrar, producir abscesos y trayectos fistulosos y que existe riesgo de malignización (hasta el 1.82% de los condilomas), habiéndose identificado una serie de factores de riesgo como son el estado inmunológico, la coinfección con VIH, la infección por genotipos de alto riesgo (VPH-AR: 16, 18, 30, 31) y el tamaño de la lesión [20].

-Histológicamente se muestra una proliferación del epitelio escamoso y pérdida de la conformación de la capa de queratinocitos, con acantosis e hiperqueratosis. Son específicos del VPH la aparición de los coilocitos, que son células aumentadas de tamaño, cuyo citoplasma forma un halo alrededor del núcleo y que implican que existe replicación activa del VPH.

1.2.1.2-Tratamiento

-Para los condilomas anales existen multitud de tratamientos, desde los que se basan en remedios populares y tradicionales (cuyo errático efecto en muchos casos se debe tanto al efecto psicosomático de los mismos como al papel de la inmunidad del propio paciente), hasta los más modernos tratamientos con inmunomoduladores. No existe evidencia científica de nivel I sobre la mayoría de los tratamientos, pero ninguno ha probado una eficacia del 100%, existiendo además variabilidad en los resultados con un mismo tratamiento. Este punto se debe a varios factores: edad del paciente y su estado inmunitario, la localización, forma y duración de las verrugas, el tratamiento empleado y la habilidad del médico [21].

Podemos distinguir en el tratamiento de los condilomas los basados en productos químicos, entre los que destacan la Podofilina, la Podofilotoxina, el ácido tricloroacético y agentes del tipo del 5 Fluororacilo. Sin embargo la eficacia de los dos primeros está en torno al 30% y la de los dos últimos apenas supera el 50% [22]. Mediante los llamados tratamientos físicos aumentaríamos la eficacia, aunque también los efectos secundarios por la destrucción y cicatriz que provocamos. Aquí incluiríamos distintas técnicas de destrucción tisular, como son la crioterapia, que es eficaz en casos seleccionados en el 70% de los pacientes, la cirugía que alcanza hasta un 90% de eficacia, pero aún en manos expertas no está exenta de complicaciones y de molestias para el paciente que se prolongan durante algunas semanas tras el tratamiento [23].

El uso del láser no ha mejorado los resultados de la crioterapia.

En tercer lugar se han desarrollado inmunomoduladores del tipo del Interferon, Veregen o Imiquimod, con una eficacia en torno al 50%, que buscan mejorar la respuesta inmune del huésped contra esta infección [24].

Recientemente se han empleado distintas técnicas como la radiofrecuencia, coagulación infrarroja, láser PDL (pulsed dye laser), Er:YAG (Erbium: Yttrium/Aluminum/Garnet Laser), Neodymium:YAG (Nd:YAG), terapia fotodinámica, ultrasonidos y otros productos farmacológicos como Sulfato de Zinc oral, Cimetidina, retinoides, Cidofovir o interferones intralesionales o sistémicos; pero todos ellos comunicados en series cortas y no randomizadas, lo que limita la valoración de dichos trabajos [25].

-Sin embargo el talón de Aquiles de todos los tratamientos es el alto índice de recidiva y/o persistencia de las lesiones que existen, debido a que principalmente actúan sobre la lesión, pero no eliminan en la mayoría de los casos el VPH que es el causante de la enfermedad. Por desgracia el índice de recidiva es elevado: en torno al 25-30% de los casos intervenidos, que incluso se produce de forma precoz (a las pocas semanas de finalizar el tratamiento). Aquí una vez más se relaciona con el estado inmunitario de los pacientes, siendo mucho más frecuente entre inmunodeprimidos (VIH, post-transplante de órganos sólidos o enfermedades sistémicas como el lupus) [26].

-El tratamiento de las verrugas genitales puede reducir la infección por VPH, pero no está claro si se reduce el riesgo de transmisión del virus a los compañeros sexuales. La duración de infectividad después del tratamiento de verruga es desconocida.

Los preservativos podrían reducir el riesgo para enfermedades asociadas al VPH (verrugas genitales y carcinoma cervical), aunque se sabe que la infección puede ocurrir en las áreas que no estén cubiertas o protegidas por un condón (p.ej.,

el escroto, la vulva, o región perianal). También hay trabajos que muestran una disminución de la incidencia de la enfermedad en pacientes que han sido circuncidados [27].

Aunque su uso no está extendido todavía, se han publicado artículos mostrando la eficacia de la vacuna cuadrivalente del VPH (Gardasil) en varones para prevenir la infección genital persistente por VPH-6, 11, 16 o 18 y las lesiones condilomatosas externas [28].

1.2.1.3-Transformación tumoral y VPH

Se sabe que siete genotipos de alto riesgo se relacionan con el 87% de los cánceres de cérvix (sobre todo 16,18 y 31), siendo el genotipo 16 el que parece comportarse de forma más agresiva [29].

Estando establecida ya la relación del VPH con el cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras más allá de toda duda, se han descrito las similitudes que tendría en la oncogénesis a nivel del epitelio del ano: ambas tienen el mismo origen embrionario (la membrana cloacogénica) y se desarrollan en la zona de transformación del epitelio escamoso al columnar del cérvix o del anodermo [30]. Existe una relación etiológica con VPH alto riesgo, se desarrollan desde lesiones precursoras y la gradación de la displasia es similar (Bethesda 2001).

Las neoplasias cervicales y anales comparten muchos factores de riesgo: tabaco, alcohol, drogas, promiscuidad (número parejas totales y recientes), otras infecciones (Virus Herpes Simple: VHS, Clamidia), el estado inmunológico (VIH y otras) y la toma de antiretrovirales, así como otros factores dietéticos, ambientales e incluso hormonales (anticonceptivos). Como ya hemos dicho el sexo anal receptivo (entre personas del mismo sexo o no) es un factor de riesgo

muy importante, aunque existen casos de afectación del canal anal sin que haya existido penetración [31].

Las pruebas de cribado de la enfermedad cervical en las mujeres de nuestro medio, han permitido disminuir la incidencia del cáncer de cérvix, gracias al diagnóstico precoz y al tratamiento agresivo de las lesiones precursoras (Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Riesgo: L-SIL, Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Riesgo: H-SIL). Diferentes estudios demuestran que esta misma practica se podría aplicar para los pacientes de riesgo de infección por VPH en otras localizaciones: pene, oro-faringe y especialmente al ano. En un interesante editorial publicado en Noviembre de 2009 en Colorectal Disease comentan que esta viriasis se podría prevenir mediante una educación sexual adecuada y adaptada a cada población y con una buena inmunización profiláctica. Pero desde el momento que ya ha existido infección debemos hacer una prevención secundaria similar a la que se utiliza en las mujeres para el cáncer de cérvix y que ha demostrado su eficacia [32].

1.2.1.4-Factores de riesgo carcinogénicos por VPH:

- Destaca el comportamiento sexual de riesgo: el 20% de los HSH tendrán lesiones displásicas anales pese a ser VIH-, y hasta el 5% serán Neoplasias Anales Intraepiteliales de Alto Riesgo (AIN-3). La prevalencia de la infección anal por VPH ajustada por edad está entre el 50 y 60%, ya

que pese a ser inicialmente una infección transitoria, son frecuentes las reinfecciones por nuevas exposiciones al VPH. En las mujeres el riesgo de padecer un AIN se relaciona con el sexo anal y la infección genital por VPH; entre las VIH+ con citología cervical anormal es muy frecuente encontrar también alteraciones anales. Por tanto toda mujer con antecedentes de patología genital por VPH (cáncer cervical, vulvar o vaginal o de displasia de alto grado en dichas zonas), debe considerarse en riesgo de desarrollar dichas lesiones en canal anal, especialmente entre VIH+ [33].

- Inmunodepresión: Si nos paramos a analizar la relación entre VPH y VIH evidenciamos una gran prevalencia de infección por VPH en pacientes inmunodeprimidos por el VIH. Un estudio muestra una prevalencia de infección del 95% entre más de 350 VIH+ homosexuales y de ellos el 80% ya tenían lesiones displásicas. Hay varios factores que lo justifican, como podrían ser las conductas sexuales de alto riesgo, que son más frecuentes en este colectivo, la facilidad para infectarse por múltiples genotipos de VPH y las alteraciones en la inmunidad de estos pacientes, que facilitarían la replicación viral del VPH en la mucosa rectal [34].
- La Terapia Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA) ha mejorado la supervivencia de los pacientes con VIH y ha disminuido drásticamente los tumores relacionados con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), como el Sarcoma de Kaposi. Pero desgraciadamente no ha reducido la prevalencia del AIN, si no que incluso ha facilitado la progresión del AIN-3 hasta el carcinoma al aumentar la supervivencia y

prolongar la acción carcinogénica de los VPH-AR. Un análisis multivariante que incluía el tiempo de diagnóstico del VIH y su carga viral, encontró relación con la presencia de AIN en el uso de antiretrovirales y la infección por más de 6 genotipos distintos de VPH [35].

- Otra causas de inmunodeficiencia adquirida (corticoides, inmunoterapias) o naturales: aplasias medulares, linfopenias...también favorecen la infectividad por el VPH y sus consecuencias.
- Otros: tabaco, promiscuidad, edad de inicio de relaciones sexuales, tratamientos hormonales...

1.2.2- Lesiones precursoras: AIN

1.2.2.1- Formas de presentación:

Al igual que la Neoplasia Intraepitelial Cervical es la lesión precursora del cáncer cervical, la Neoplasia Intraepitelial Anal sería el paso previo al desarrollo del cáncer anal. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo del AIN: infección anal por VPH, relaciones sexuales anales en HSH o heterosexuales, infección por VIH y recuento de CD4 bajos. Como ya hemos explicado en estos grupos de pacientes se produce una infección por el VPH. Se ha demostrado que el espectro de genotipos de VPH de Alto Riesgo (VPH-AR) y de VPH de Bajo Riesgo (VPH-BR) es similar al que se encuentra en las displasias cervicales.

El AIN puede localizarse a nivel de la piel perianal o dentro del canal anal, en relación o no con la zona de transición del epitelio escamoso al columnar. La

afectación suele ser multifocal y se origina, al igual que los condilomas, por la infección por el VPH. Su historia natural es parecida a la del VPH a nivel genital, que es ampliamente conocida cuando afecta el cuello uterino, vagina (VaIN) y vulva (VIN), siendo esta última la que podría comportarse de forma más parecida al AIN.

Diagnóstico de AIN: La primera descripción se debe a McCance en 1985. Lo más frecuente es que no produzca ningún síntoma y cuando aparecen éstos puede significar que ya está comenzando a transformarse en una lesión invasora. Estas lesiones pueden coexistir con otras patologías ano-rectales que sí produzcan síntomas (fisura anal, hemorroides...). Se caracteriza microscópicamente por anormalidades a nivel celular y nuclear que están limitadas por la membrana basal. Hay aumento del índice mitótico, pleomorfismo e hiperchromatismo nuclear y un fallo en la maduración normal del epitelio. Por tanto para el diagnóstico de esta patología no debemos basarnos en el aspecto macroscópico o colposcópico de las lesiones, si no que necesitamos una confirmación histopatológica de las mismas para poder plantear el tratamiento adecuado. Según el nivel que ocupen estas alteraciones arquitecturales o citológicas vamos a clasificar los AIN.

1.-Clasificación Histológica (según la afectación displásicas, que sustituyen el epitelio normal):

AIN de Bajo Riesgo (AIN-1 o DBG): las alteraciones se limitan al tercio inferior del epitelio. También se incluyen aquí las lesiones que muestran koilocitos, que implican que existe replicación activa del VPH.

AIN de Alto Riesgo (AIN-3 o DAG): afectan al menos dos tercios del grosor epitelial, ya que últimamente se tiende a agrupar lo que se llamaba displasia moderada con el H-AIN según la Clasificación de Bethesda-2001 [36].

2.- Clasificación Citológica

ASCUS : Atipia Célula Escamosa Significado Incierto

ASC-H : Celulas Atípicas sin poder descartar H-SIL

L-SIL: Lesión Intraepitelial Bajo Grado

H-SIL: Lesión Intraepitelial Alto Grado

Si seguimos la clasificación recomendada por el grupo de trabajo LAST en 2012, CIN-1 es equivalente al diagnóstico anatómo-patológico de LSIL y CIN-2-3 es equivalente al de HSIL. Debe notarse que el diagnóstico citológico de LSIL no es equivalente al diagnóstico anatómo-patológico de CIN-1 y el de HSIL no es equivalente al diagnóstico histológico de CIN-3.

Las lesiones de bajo grado pueden regresar espontáneamente como ocurre con la patología cervical, o progresar hacia un AIN-3.

1.2.2.2-Transformación tumoral y VPH

No se ha demostrado una relación directa entre el AIN-3 y el CA. Sin embargo, dadas las similitudes biológicas entre el cáncer anal y cervical, y la alta incidencia de H-AIN y CA en varones homosexuales, se considera que el AIN-3 se comportaría como un precursor del CA en esta población [12].

La literatura muestra la evolución de la neoplasia intraepitelial anal de alto grado (AIN-3) sin tratamiento hacia el cáncer, especialmente en pacientes VIH. Como ya hemos comentado la integración en el genoma de la célula huésped de un genotipo VPH-AR, puede provocar una serie de alteraciones estructurales y moleculares en la célula que la conduzcan a una proliferación descontrolada y a la aparición de lesiones preneoplásicas, que pueden acabar degenerando en un

cáncer anal. Es fundamental el papel de las PT E6 y E7 del VPH que perderían su capacidad de actuar sobre las Proteínas supresoras de tumores.

En el documento de Consenso publicado en 2011 por la Asociación Europea de Coloproctología en se establece que el riesgo de progresión de AIN de Bajo Grado (AIN-1) a AIN-3 es del 62% en pacientes VIH y del 32% en pacientes inmunocompetentes. Las lesiones iniciales pueden regresar espontáneamente, pero las de Alto Grado lo hacen rara vez [37].

Recientemente diversos estudios han mostrado que, igual que ocurre en el cáncer de cérvix, el AIN-3 tienen un riesgo de progresión a CA entre 1.3–3.2% a los 5 años [38].

1.2.2.3- Tratamiento del AIN:

Existen pocos ensayos evaluando opciones terapéuticas para el AIN-3 [39].

Entre los agentes farmacológicos tópicos de los que existen estudios con datos de eficacia, están el ácido tricloroacético y el 5-fluor- uracilo, si bien se trata de estudios con eficacia discreta, ya que el porcentaje de pacientes que no aclaran las AIN-3 supera el 50% [40, 41].

El tratamiento con inmunomoduladores (imiquimod) muestra una eficacia que ronda el 70-80% en algunos estudios europeos, pero más del 50% de los pacientes desarrollan nuevas lesiones durante el seguimiento [42, 43,44].

Sin embargo estos resultados no se han reproducido en algunos estudios estadounidenses [45].

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico randomizado comparando Imiquimod, 5 fluorouracilo y el electrocoagulador para el tratamiento

del AIN, concluyendo que el último es mejor que los otros dos, aunque los índices de recurrencia son considerables [46].

Los tratamientos mediante escisión con láser, crioterapia o cauterización se emplean en algunos centros. En 2002 el grupo de Palefsky evaluó prospectivamente la evolución de pacientes con AIN-3 extensas eliminadas mediante escisión y cauterización [47]. La mitad de ellos tuvieron dolores no controlables durante una media de 2,9 semanas y en el 80% de los pacientes las AIN-3 recurrieron tras una media de 12 meses.

El coagulador por infrarrojos (IR) está aprobado por la FDA para el tratamiento de hemorroides y verrugas genitales. Goldstone y cols. fueron los primeros en realizar un análisis retrospectivo del tratamiento de AIN-3 en 68 varones VIH positivos mediante coagulación por IR [48]. El 72% de las lesiones no recurrieron a los dos años y no se documentaron complicaciones. El primer estudio prospectivo multicéntrico de tratamiento de AIN-3 mediante IR fue publicado por Palefsky y cols. en 2008 para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad. Se trataron 44 AIN-3, mostrando respuesta completa al tercer mes en el 66% de los casos [49]. No se documentaron efectos adversos graves.

En Agosto de 2011 el grupo de Goldstone publicó los resultados a largo plazo de las recurrencias de AIN-3 en homosexuales tras la ablación de las lesiones con IR. El trabajo incluye 96 pacientes, de los que 44 eran VIH+. Pese a tener un índice de recurrencias elevado, 62% en VIH- y 91% en VIH+, repitiendo el tratamiento durante el seguimiento (hasta 4 veces en algunos VIH+) disminuye la recurrencia en torno al 50%. En este trabajo la posibilidad de curación de una lesión individual de AIN-3 después de una primera ablación es del 80% en VIH- y del 67% en VIH+. En esta serie ningún paciente evolucionó a carcinoma y no

hubo efectos adversos reseñables, por lo que concluye que es un tratamiento efectivo y que evita que las lesiones progresen a cáncer.

La resección quirúrgica se suele reservar para casos de AIN-3 muy extendida que requieren múltiples biopsias para descartar CA invasivo [50].

1.2.3.-Carcinoma epidermoide anal: CA

1.2.3.1- Epidemiología.

Como ya hemos dicho el carcinoma escamoso anal está aumentando notablemente su incidencia en Europa y EEUU, fundamentalmente en pacientes de riesgo: infección por HPV, receptores anales de alta frecuencia y múltiples parejas, fumadores, HIV y pacientes inmunosuprimidos [51]. No está claro si la patología anal benigna (hemorroides, fisuras o fístulas) predisponen para la aparición del CA, pero si que estas patologías pueden coexistir e incluso enmascarar lesiones displásicas o incluso carcinomas anales [52].

El cáncer epidermoide de ano, ha aumentado el 96% entre varones y el 39% entre las mujeres, aunque en algunos trabajos como el de Dailing llega al 160% y el 78% respectivamente entre 1973 y el año 2000 [53].

Estos datos equiparan esta incidencia a la del cáncer de cérvix antes de que se pusieran en marcha los programas de citologías cervicales de cribado [54].

La zona de transformación escamo-columnar del canal anal es análoga a la zona de transformación cervical de las mujeres. El cribado y la intervención terapéutica sobre el cuello uterino ha contribuido a disminuir la incidencia del

cáncer de cérvix de 50 a 8 casos por 100000 habitantes [55]. Se considera que el AIN-3 es la lesión precursora del Carcinoma de células escamosas (CCS). Pese a que sobre el ano pueden aparecer neoplasias de diferentes estirpes: adenocarcinomas, carcinomas adeno-escamosos, melanomas...en este trabajo sólo nos vamos a referir a los CCS que suponen más del 90% de los casos y que entre un 88% y un 94% de los casos se han relacionado con el VPH [56].

Entre los estudios que en los últimos años han demostrado un aumento de la incidencia de cáncer anal (CA) destacamos algunos significativos. En una cohorte londinense de pacientes VIH positivos la incidencia de CA invasivo fue de 60/100.000 pacientes-año comparado con 0,52/100.000 pacientes-año en la población general [57]. Además, el CA es dos veces más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH positivos, que en HSH VIH negativos [58]. En pacientes homosexuales la incidencia es de 35 casos por 100000 habitantes, aunque hay series en VIH homosexuales en las que la incidencia llega a 225, sobre todo en relación con TARGA. Recientemente, numerosos estudios han demostrado el aumento en la incidencia tanto de neoplasias intraepiteliales anales como de CA invasivos en hombres y mujeres infectados por VIH [59, 60, 61,62].

En Estados Unidos, datos de ámbito nacional muestran que el riesgo relativo (RR) de CA invasivo en pacientes VIH positivos es de 37 para hombres y de 6,8 para mujeres y de hasta 60 veces de presentar una lesión precursora tipo AIN [63].

Un estudio poblacional norteamericano recientemente publicado y que involucra a 472.378 individuos demuestra que la incidencia acumulada de CA en pacientes con Sida incrementó a ritmo constante entre 1980 y 2006. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha conducido a la regresión de neoplasias defintorias de Sida como el sarcoma de Kaposi, pero no parece conducir a la resolución de la AIN. Hessol y cols. describieron en 2007 un riesgo 2,9 veces mayor de desarrollar CA en la era post-TARGA que en la era pre-TARGA en varones VIH positivos en San Francisco [64].

El mismo aumento de CA lo describieron D'Souza et al. en 2008 en HSH de la "Multicenter AIDS Cohort Study" en 6.972 HSH seguidos de 1984-2006, donde la incidencia de CA fue mayor en la era post-TARGA: 137 versus 30 por 100.000 pacientes-año [65]. Estos datos se confirman en una actualización reciente de este estudio [66].

Crum-Cianflone y cols. publican que en una cohorte estadounidense seguida de 1985 a 2008 (37.806 personas-año) la tasa de CA aumenta significativamente de 11 a 55/100.000 en la era post-TARGA [34]. Asimismo, en una cohorte retrospectiva australiana la incidencia de CA aumenta en la era TARGA y lo sitúa en el tercer cáncer más frecuente en pacientes VIH positivos [67]. En Europa, la "French Hospital Data Base" publicó en 2008 una tendencia similar en CA. En la cohorte de Londres previamente citada la incidencia de CA pasó de 35/100.000 pacientes-año en la era pre-TARGA a 92/100.000 pacientes-año en la era post-TARGA. Hasta la fecha, en España no existen publicados datos de epidemiología de cáncer anal en pacientes VIH positivos [68].

La mortalidad una vez establecido un cáncer a nivel del ano depende de si la afectación es local, regional o a distancia, siendo la supervivencia a 5 años del 78%, 56% y 18% respectivamente. Estos resultados son parecidos a los publicados en otras series, con una supervivencia a los 5 años del 58%, incluyendo estadios avanzados. Sin embargo hay artículos que muestran que esta supervivencia es peor en pacientes VIH (44-60%), respecto a la población general (70-80%) [69, 32,70]. La Base de Datos Nacional del Cáncer en EEUU registró más de 19.000 casos de cáncer anal en EEUU y relacionó el porcentaje de enfermos según Estadio y su supervivencia a los 5 años: estadio I (25,3%) el 69%, estadio II (51,8%) el 59%, estadio III (17,1%) el 40,6% y el estadio IV (5,7%) en el que el 18,7% seguían vivos a los 5 años [71].

1.2.3.2- Tratamiento del CA.

El tratamiento del CA se basa en el esquema de tratamiento descrito por Nigro en la década de los 70 y ha quedado establecido como el “gold-standard” para el tratamiento del CA invasivo. En primer lugar se hace una estadificación tumoral, que debe incluir la exploración anal y la búsqueda de adenopatías inguinales, una prueba de imagen toraco-abdomino-pélvica, si inicialmente era preferible el TAC, en los últimos años y en determinados Centros, se ha sustituido por el PET-TAC. El tratamiento se basa en la radioterapia de la región ano-rectal y perianal incluyendo el recto y las cadenas ganglionares inguinales y perirrectales con dosis que superan los 54Gy. Se administran conjuntamente esquemas de quimioterapia para aumentar la radiosensibilidad; aquí se han estudiado diferentes esquemas, aunque habitualmente se basan en 5 FU, Mitomicina C o Cisplatinos.

El último se presenta como una alternativa a la mitomicina C y parece que produce menos efectos secundarios hematológicos [72,73].

Entre el 60-85% de los pacientes muestran una respuesta clínica completa.

En caso de persistencia de lesión, se recomienda esperar para una segunda biopsia a la semana número 12. La disminución del tamaño tumoral comienza a partir de la tercera semana y se prolonga hasta la duodécima. La regresión completa puede tardar entre 3 y 6 meses. El 60% de los pacientes sin respuesta completa a las 11 semanas de la quimioradioterapia (QRT), si la presentan cuando son evaluados a las 26 semanas del tratamiento. La recomendación actual es realizar una primera biopsia a las 6-8 semanas después de finalizar la QRT. Determinados trabajos propugnan esperar hasta 6 meses antes de definir una persistencia tumoral a la radioterapia, pues han demostrado respuesta histológicas completas hasta ese momento [74].

La tasa de recidiva local con los esquemas de tratamiento habituales varía entre el 14 y el 37%.

Dicho tratamiento tiene una importante morbilidad que impide completar el tratamiento en torno al 20% de los pacientes y puede en determinados casos precisar la realización de una colostomía derivativa por los efectos secundarios de la radiación. Así mismo existen puntuales casos de mortalidad relacionado con el tratamiento.

En caso de no existir dicha curación o si reaparece la enfermedad (incluso varios años después) se propondrá al paciente una Amputación Abdomino-Perineal (AAP) u operación de Miles si la enfermedad no está diseminada [75].

Obviamente dicha intervención, que en ocasiones precisa de colgajos e injertos miocutáneos para cubrir los defectos perineales, tiene una importante morbilidad e incluso mortalidad y no es desdeñable el impacto funcional y emocional que padecen nuestros enfermos, avocados a una colostomía definitiva.

En casos seleccionados, cuando tras el estudio de extensión se descarta enfermedad ganglionar o a distancia, la lesión es menor de 2 cms y no afecta a la musculatura pubo-rectal, se puede realizar una exéresis quirúrgica con márgenes de seguridad para preservar la función esfinteriana, pero advirtiéndole al paciente de la necesidad de un seguimiento estrecho [76].

1.3.-Diagnóstico de la infección y la neoplasia anal

1.3.1.-Cribado anal

El cribado de lesiones preneoplásicas cervicales mediante tinción de Papanicolaou es la intervención preventiva de cáncer que más éxito ha tenido en la historia de la Medicina, reduciendo en un 75% el cáncer de cuello en los países desarrollados en los últimos 50 años. Sin embargo, nunca se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado prospectivo que evalúe el efecto sobre la tasa de cáncer cervical de realizar cribado por Papanicolaou frente a no realizarlo y los datos disponibles provienen de estudios observacionales. Por tanto de nuevo basándonos en estos datos deberíamos implementar programas de prevención primaria o secundaria en sujetos de riesgo para padecer un CA o sus lesiones precursoras.

El cribado de CA se realiza mediante tacto rectal y se ha de realizar anualmente, aún en ausencia de otras técnicas de diagnóstico y tratamiento de AIN [77]. La finalidad del cribado de lesiones preneoplásicas anales es la de detectar la displasia precozmente para erradicar las AIN y prevenir la progresión de dichas lesiones a CA invasivo.

Se consideran la citología anal como la herramienta ideal para la detección de lesiones precursoras [78]. Palefsky y cols. presentaron en la Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2009) que pacientes con H-AIN progresaron a cáncer tras una media de 47,1 meses. Un 56% (15/27) de los pacientes estaban asintomáticos y se les diagnosticó el cáncer durante el seguimiento rutinario. Se ha publicado un estudio prospectivo con 446 HSH VIH positivos seguidos más de cinco años; en cinco pacientes que rechazaron el tratamiento de sus H-AIN, éstas progresaron a CA invasivo en una mediana de 8,6 meses.

Hay trabajos que demuestran que el cribado mediante citología anual en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH+ y cada dos o tres años en VIH negativos es coste-efectivo para prevenir el CA y ofrece beneficios en la calidad de vida ajustada de los pacientes de riesgo. Aunque esto ocurre al mismo nivel que otras intervenciones preventivas ampliamente aceptadas (cribado de cáncer de colon en población general, profilaxis de neumonía por *Pneumocystis*), la citología anal no se ha implementado de forma general como cribado de CA [79].

Pero aún así todo ello ha servido para concienciar a los distintos Servicios de Salud del mundo de la importancia de la prevención primaria y secundaria, así como del tratamiento de la infección por VPH.

En la actualidad, ante la falta de un tratamiento específico contra el VPH y a la espera de que la vacuna muestre efectividad en la población VIH +, el mejor tratamiento es el control periódico y la prevención de la infección.

1.3.2.-Citología anal

Usando el cribado de cáncer cervical como paradigma, la citología anal parece la herramienta obvia para el cribado de AIN en pacientes de riesgo. Aunque hay cierto paralelismo, existen importantes diferencias; la edad media del CA es más tardía, la localización anatómica anal impide escisiones como la conización en las mujeres y en el caso del cribado de AIN, no existen protocolos estandarizados.

Mediante citología anal se explora la zona de transformación entre los epitelios escamoso y glandular, a la altura de la línea dentada. Los pacientes no deben realizar ninguna preparación especial, no son recomendables los enemas de limpieza ni mantener relaciones sexuales 24-48 horas antes de la prueba. La toma de muestra se realiza en la Consulta, no precisa anestesia ni se debe lubricar el canal anal. Está descrita como la introducción en canal anal de una torunda humedecida (Dacron swab de Baxter) que se hace girar circularmente dentro del canal anal hasta unos dos centímetros por encima de la línea dentada, con el objeto de poder descamar células representativas de ambos epitelios, así como la zona de transición. La muestra se puede extender sobre un porta de cristal para fijarla con alcohol, pero en la mayoría de los casos se procesa en un medio líquido específico de cultivo (Thin-prep). Posteriormente se teñirá con el método de Papanicolaou. La rentabilidad de estas citologías es mayor y además nos da la

opción de hacer estudios inmunohistoquímicos (p16ink, ki67) e incluso moleculares (determinación de genotipos de VPH por Reacción en Cadena de la Polimerasa: PCR) [42]. Se precisa de un citopatólogo experto y entrenado en citología anal. En casos de lesiones de alto grado se debe confirmar el diagnóstico con una segunda opinión. El sistema de gradación de lesiones se basa en la Clasificación de Bethesda [36].

La sensibilidad de la citología anal comparada con la biopsia para detectar AIN es del 81% en VIH- , pero solo del 50% en VIH+.

Desafortunadamente, la citología anal en la población VIH positiva parece no predecir correctamente la AIN-3 detectada mediante biopsia [80, 81]. En un estudio británico que comparaba los resultados de la citología anal con los de la biopsia guiada por anoscopia de alta resolución (AAR), los autores encontraron una sensibilidad de la citología anal del 82% pero con una especificidad de sólo 45%. Otro estudio publicado identificó un 14,6% de falsos negativos por citología correspondientes a AIN-3 por biopsia [82]. Según recomienda el grupo de Palefsky, con más de diez años de experiencia en este campo, la citología anal solo debería realizarse en centros donde esté disponible el seguimiento de una citología anal alterada, mediante AAR, biopsia guiada por AAR y tratamiento de la AIN-3 confirmada mediante biopsia [77].

De la misma forma que las lesiones preneoplásicas cervicales de alto grado son precursoras del cáncer de cuello y se identifican mediante biopsia guiada por colposcopia, las AIN-3 parecerían ser precursoras de CA y se pueden identificar mediante biopsia guiada por AAR.

Un aspecto fundamental es que no existen recomendaciones definitivas para el cribado de lesiones preneoplásicas anales. Algunos autores recomiendan la inspección visual de la zona perianal, tacto rectal por si hay masas palpables y una citología basal seguida de control anual en pacientes VIH y cada dos años en sujetos inmunocompetentes. El uso óptimo de la detección de VPH está por determinar debido a la elevada prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en este colectivo. Sin embargo la identificación de los VPH-AR tiene importancia para conocer la historia natural de la infección en esta población, así como para determinar los genotipos predominantes en las lesiones preneoplásicas anales. No hay unanimidad entre las Guías para el manejo de la infección por el VPH. Mientras que la Guía Clínica de la Sociedad Europea de SIDA (“European AIDS Clinical Society guidelines” 2011) recomienda el cribado con citología y anoscopia para HSH cada año o cada 3 años, ellos mismos indican que no hay suficiente evidencia, y además basada en estudios poco potentes, sobre sus beneficios [83]. “The New York State Department of Health AIDS Institute” [84] recomienda realizar una citología anual, y si ésta sale alterada remitir a una AAR, a los HSH VIH+, a los sujetos con antecedentes de condilomas ano-genitales y mujeres con CIN y/o VIN. Sin embargo “The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America guidelines for prevention and treatment of opportunistic infection in HIV-infected adults and adolescents” (2009) no recomiendan el cribado anal de rutina, aunque consideran que “la citología anal como cribado en HSH VIH+ y mujeres podría ser una estrategia útil...si se remiten a los pacientes con citología alterada a la AAR” [85]. “The British Guidelines for the

Management of Sexual and Reproductive Health for people living with HIV Infection” (2011) no recomienda la citología anal de rutina, pero si se detecta una displasia anal debe ser evaluada y controlada [86]. En los casos en que se identifique una DAG debe realizarse una AAR para monitorizar la extensión de la enfermedad.

Algunos grupos recomiendan que los individuos con la citología anal alterada se sometan a AAR para biopsiar las lesiones y si es posible tratarlas [87]. Palefsky señala que un avance importante en 2008 ha sido la implementación de programas de detección precoz de CA en personas VIH-positivas [10]. Se acepta que la detección precoz de lesiones neoplásicas en ano, un órgano que no se explora de forma rutinaria en los pacientes VIH positivos, podría mejorar el pronóstico del cáncer. Las guías británicas también recomiendan la necesidad de detectar precozmente el cáncer anal, si bien señalan que el papel de la citología y la anoscopia no está todavía probado [39].

1.3.3.-Anoscopia de Alta Resolución (AAR)

Esta exploración que debe realizar personal entrenado específicamente. Conceptualmente la utilizaremos en aquellos pacientes en los que hemos obtenido una citología anormal (ASCUS, L-SIL, H-SIL,). Permite al médico visualizar las lesiones que podrían significar la existencia de células anormales y obtener una biopsia de las mismas para su estudio histopatológico, que es imprescindible para gradar las lesiones displásicas, ya que ni la citología ni la anoscopia por si mismas tienen suficiente certeza diagnóstica para indicar un tratamiento de las lesiones. No es necesario que lo realice un Cirujano Coloproctólogo, si no cualquier médico

familiarizado con la infección por el VPH y sus secuelas (condilomas, AIN, CA) y entrenado en el uso del material necesario. Por tanto también los dermatólogos, internistas, ginecólogos...pueden poner en marcha programas de cribado para el CA en poblaciones de riesgo. Es necesario disponer de un anoscopio de Alta resolución (Zeiss 150 FC, KP 3000S de EMB...), que en esencia es un colposcopio que incorpora una fuente de luz fría y un objetivo de aumento que va a magnificar las imágenes de la superficie ano-rectal. Cada vez son aparatos más sofisticados que incluyen imágenes digitales de alta resolución, sistemas de captura de imágenes y/o videos, etc. La realización de esta prueba debe realizarse por personal cualificado (en EEUU existe un curso anual para acreditar dicha formación). Es fundamental explicar detenidamente en que consiste la prueba, los beneficios que se esperan conseguir con ella, la incomodidad que puede suponer la exploración y por supuesto los riesgos y complicaciones que pueden aparecer. Debe darse una información clara y precisa (oral y escrita) y el paciente debe firmar un Consentimiento Informado tras recibir todas las aclaraciones que considere necesarias. Hay que procurar disponer de un espacio físico acondicionado para la preparación y la realización de la prueba, con suficiente intimidad y confortabilidad, con el objetivo de disminuir al máximo el estrés psicológico que pueden presentar los pacientes. Se colocará en una camilla especial (posición genu-pectoral o ginecológica) y se introducirá un lubricante con analgésico para colocar el anoscopio.

En primer lugar se introduce, tras una primera inspección del canal anal, una gasa empapada en solución de ácido acético (AA) durante unos dos minutos. De esta forma se consigue que todas aquellas células que tengan características displásicas se tiñan de color blanquecino. Dicha tinción puede tomar distintos

aspectos, que nos indican que la lesión puede tener un mayor o menor grado de displasia. De nuevo nos basamos en los hallazgos colposcópicos que describen los ginecólogos en vagina y cérvix para decidir si debemos biopsiar dichas zonas o no [88].

Valoramos el tipo de epitelio y su localización respecto a la línea dentada (escamoso, cilíndrico, metaplásico), la superficie mucosa: lisa, papilar, irregular, ulcerada y su grosor. Es importante fijarse en la vascularización de la submucosa (capilares, ectasias, atípica).

Entre las lesiones anormales distinguiremos el epitelio aceto-blanco, las lesiones en punteado o mosaico, si es negativa la tinción al Iodo (Lugol), y si existen vasos atípicos. Es importante que diferenciamos los cambios menores y los mayores, los primeros se caracterizan por tener una superficie lisa/ irregular, que en relación con el acético aparece lenta y desaparece rápidamente, con un punteado fino o un mosaico regular, en las que además la tinción con Lugol suele ser un moteado leve a Yodo. Pero debemos estar más atentos en detectar y biopsiar siempre los llamados Cambios Mayores, que pueden indicar una displasia de alto grado o incluso un carcinoma. Con respecto a los hallazgos anteriores encontraremos una superficie lisa con los bordes definidos, la tinción acetoblanca es densa (tipo ostra o columnar), aparece rápida y desaparece lentamente, es negativa al Yodo y muestra un punteado grosero. El mosaico tiene aspecto irregular o en losetas [89] (Figura 1).

Imágenes Colposcópicas Anormales		
Característica	Cambios menores	Cambios mayores
1. Superficie	Lisa - Regular	Sobreelevada - Irregular
2. Borde exterior	Irregular - Geográfico	Regular - Bien definido
3. Epitelio acetoblanco	Tenue - Evanesciente	Denso (ostra) - Persistente
4. Orificios glandulares	Normal - Blanco tenue	Blanco denso - Irregulares
5. Punteado - Mosaico	Fino - Regular	Grosero - Irregular
6. Vascularización	Ordenada - Regular	Atípica - Irregular
7. Ulceración	No	Si
8. Lugol	Positivo débil - Moteado	Negativo - Amarillento
9. Topografía	Periférica	Central
10. Extensión	Limitada	Extensa

Fig.1. Hallazgos mucosos en exploración colposcópica anormal. Tomado de ASCCP 2011.Mayeaux EJ, Cox JT. Modern colposcopy: Textbook and atlas. 3 ed.

Para las biopsias de las zonas sospechosas de displasia de alto grado infiltraremos en la submucosa de la lesión anestésico local con vasoconstrictor. A continuación tomaremos una muestra de la lesión con una pinza de biopsia (pinzas tipo Tishler). Haremos hemostasia con una solución de Monsen o cualquier hemostático local (Argenpal, Spongostan). La muestra se enviará al Laboratorio de Anatomía Patológica fijada en formol para su estudio definitivo (Figura 2). En función de dichos resultados valoraremos las diferentes posibilidades terapéuticas ya comentadas o plantearemos el seguimiento según el algoritmo establecido en nuestra Consulta. La AAR es un método muy sensible para la detección de la atipia celular en el canal anal, y tiene una alta capacidad para distinguir entre lesiones escamosas de alto o bajo grado. Pese a ello sigue siendo obligatoria la realización de biopsia de las lesiones por su menor especificidad de todas las

zonas sospechosas durante la exploración. Un estudio brasileño entre 128 pacientes VIH encontró una prevalencia de infección por VPH cercana al 80% y la existencia de displasia en casi el 40% de los casos, que en el 14% ya eran de alto grado [90,91].



Fig. 2: Anuscopia Alta Resolución y muestra de tejido obtenida con Anestesia local de lesión mucosa teñida con ácido acético en la Consulta.

1.3.4.-Papel de la vacuna del VPH y el AIN:

En Octubre de 2011 se ha publicado un artículo sobre el papel de la vacuna del VPH en hombres contra la infección anal por VPH y la Neoplasia Anal Intraepitelial. Se trata de un estudio randomizado, doble ciego, realizado en 602 varones homosexuales de entre 16 y 26 años de siete países distintos, con el objetivo de demostrar su seguridad y eficacia en dicha población. Los resultados muestran que en la población que no había estado expuesta a los genotipos de VPH de la vacuna la eficacia contra el AIN era del 77% y frente al placebo la

incidencia de displasia anal por 100 personas/año era de 8.9 frente a 4 en los que fueron vacunados. Por tanto, el ratio de AIN grado 2-3 relacionado con VPH-6, 11, 16 o 18 en los pacientes vacunados disminuyó un 54%. Estos resultados disminuyen en aquellos pacientes ya expuestos a los VPH de la vacuna, pero mantiene una eficacia moderada [92].

2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.-Hipótesis

LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CRIBADO DE CÁNCER ANAL EN POBLACIÓN DE RIESGO PERMITIRÍA DIAGNOSTICAR Y TRATAR PRECOZMENTE LAS LESIONES PRECURSORAS

Desarrollo de la Hipótesis:

Habiéndose constatado en las últimas décadas un aumento en la incidencia del cáncer anal entre la población de riesgo y estando demostrado que éste se desarrolla sobre lesiones precursoras (Neoplasias anales Intraepiteliales), es indispensable poner en marcha programas de cribado para la detección precoz de las mismas, igual que la prevención del cáncer de cuello uterino ha disminuido la mortalidad por esta enfermedad. La prevención secundaria tras la exposición al VPH se basa en la exploración anal y debe estar fundamentada en la Citología anal y en la AAR. Si conseguimos detectar precozmente las lesiones displásicas, el tratamiento necesario será menos agresivo y además permitirá un mejor control oncológico que cuando diagnostiquemos ya lesiones invasivas. La morbi-mortalidad de los tratamientos de lesiones neoplásicas anales está directamente relacionada con la fase en la que se diagnostica, obviamente dentro de este espectro es diferente tratar una lesiones condilomatosas con

displasia leve que aquellas en las que identificamos una displasia de alto grado o un carcinoma anal; que puede requerir tratamientos oncológicos mediante quimio-radioterapia o incluso intervenciones tan mutilantes como una operación de Miles. Por tanto la detección precoz de estas lesiones permitiría realizar un tratamiento individualizado y eficaz que evitaría la progresión a lesiones más agresivas. Debemos intentar mostrar en nuestra cohorte que somos capaces de detectar las lesiones anales relacionadas con el VPH cuando existan y disminuir al máximo los falsos positivos en los estudios y/o exploraciones.

Para ello hemos protocolizado el seguimiento de nuestros pacientes que se basa en los hallazgos clínicos, citológicos y de la anoscopia.

2.1.-Objetivos

2.1.1.-Objetivo principal

El objetivo de esta Tesis es analizar la efectividad de un programa de cribado en la detección precoz de las lesiones precursoras del Cáncer anal.

2.1.2.-Objetivos secundarios

- Analizar en una población de riesgo las variables epidemiológicas y clínicas que se asocian a una mayor frecuencia de lesiones anales preneoplásicas o carcinomas epidermoides de ano.
- Describir la frecuencia de cáncer anal y sus lesiones precursoras en la población de riesgo estudiada.
- Analizar diferentes métodos de tratamiento de lesiones displásicas de Alto Grado o carcinomas a nivel anal y los resultados en nuestra serie, incluyendo las lesiones más agresivas.

Por tanto debemos ofrecer el cribado anal a la población de riesgo, especialmente a los HSH VIH+. La implementación de estos programas debe basarse en datos de coste-efectividad y en el acceso de esta población al cribado, la AAR y los tratamientos. Esto hace necesarios urgentemente estudios randomizados y controlados que demuestren beneficios en la supervivencia y una reducción en la morbilidad tras la aplicación de programas de cribado [93].

3.-MATERIAL Y METODOS

3.1.-Ámbito del estudio: Desde Enero de 2008 a Enero de 2015, en la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico, con una amplia experiencia en el manejo y tratamiento de lesiones tanto benignas y como malignas a nivel colorrectal y anal. Esto nos ha permitido implementar multitud de técnicas diagnósticas y/o terapéuticas a nuestra actividad asistencial (laparoscopia, cirugía robótica, Transanal Endoscopic Microsurgery: TEM, Ecografía endoanal dinámica...). Los datos referentes a la actividad quirúrgica en la Unidad durante el año 2014 incluyen 652 intervenciones mayores en quirófano y 161 en régimen ambulatorio, realizados por 8 cirujanos dedicados principalmente a la Colo-proctología que también podían supervisar durante dichas intervenciones a médicos residentes que estuvieran formándose en el Servicio de Cirugía en ese momento.

3.2.-Diseño: se trata de un estudio de cohortes prospectivo de 335 pacientes consecutivos. Los datos se han recogido en una Base de Datos diseñada y rellenada por el Investigador y que está registrada en el Hospital Clínico San Carlos como parte de un Proyecto de investigación.

3.3.-Población: incluye pacientes sexualmente activos a partir de la adolescencia (14 años), los cuáles son remitidos a nuestra Unidad por dos vías:

a) por la existencia de lesiones en la región ano-genital relacionadas con el VPH. Si tras un tratamiento correcto las lesiones desaparecen se incluyen, pasados tres meses sin evidencia de recidiva, en el grupo de cribado.

b) dentro de un programa de cribado coordinado con los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Ginecología, Dermatología y un Centro Sanitario especializado en ETS (Clínica Sandoval).

Los pacientes remitidos por esta vía deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios de inclusión para ser considerados como población de riesgo: inmunodepresión por VIH u otros motivos (transplante de órganos sólidos, medicamentoso por enfermedades autoinmunes o déficit primario de la inmunidad (linfopenia, aplasia medular...), mujeres con antecedentes personales de Neoplasias relacionadas con el VPH (CIN, VIN, VaIN), HSH y pacientes con antecedentes de condilomas.

3.4.-Variables:

3.4.1. Variables dependientes: estudio histopatológico o anatomo-patológico (AP).

Pueden ser:

- lesiones crónicas o refractarias al tratamiento que se extirpan quirúrgicamente.
- Lesiones sospechosas de malignidad (por su aspecto macroscópico, induración, infiltración...)
- Lesiones biopsiadas durante la AAR por imagen de cambios mayores y tinción con Lugol sospechosa)

Las muestras se obtenían indistintamente de la cohorte de cribado o de las lesiones crónicas que no desaparecieron tras un tratamiento adecuado tras 6 semanas o bien de las sospechosas de malignidad. Dos patólogos expertos valoraron todas las muestras y en caso de no coincidencia en el diagnóstico

microscópico o la aparición de una displasia de alto grado o carcinoma lo valoraban conjuntamente. En nuestra base de datos las variables se registraban de la siguiente forma, independientemente de si el paciente se estudiaba por cribado o por lesiones:

1) Biopsia guiada por AAR:

- a. No: no se toman biopsias al no apreciar zonas en la AAR con cambios al menos menores.
- b. Normal: mucosa sin alteraciones histológicas.
- c. Inflamación: mucosa con cambios inflamatorios (linfocitos...).
- d. AIN-1: cambios displásicos en el tercio inferior del epitelio.
- e. AIN-3 o DAG o carcinoma “in-situ”: cambios displásicos en al menos dos tercios del epitelio, sin atravesar la membrana basal.
- f. Carcinoma: infiltración de la membrana basal o más allá.

2) Biopsia o extirpación de lesiones refractarias o sospechosas:

- a. Condiloma: exuberante proliferación del epitelio escamoso e hiperqueratosis, sostenida por papilas fibrovasculares. Coilocitos: existe hipercromasia y angulación nuclear con vacuolización perinuclear producida por el efecto citopático del VPH..
- b. AIN-1: cambios displásicos o coilocíticos en el tercio inferior del epitelio.
- c. AIN-3 o DAG o carcinoma “in-situ”: cambios displásicos en al menos dos tercios del epitelio, sin atravesar la membrana basal. Ya existe mayor variación del tamaño celular y nuclear, hay marcada heterogenicidad de la cromatina, orientación desordenada de las células y mitosis normales o anómalas. Suele desaparecer la

diferenciación de las células superficiales, con falta de maduración, y los cambios coilocíticos.

- d. Carcinoma: infiltración por células con alteraciones arquitecturales y/o nucleares de alto grado más allá de la membrana basal.

Si se identificaban en el mismo paciente más de un grado de displasia, el paciente era diagnosticado según el mayor grado de alteración; aunque se intentó enviar e informar las distintas muestras con criterios geográficos según su localización y altura respecto al margen anal, para en la medida de lo posible hacer un tratamiento individualizado de cada lesión en particular, pero sin dejar de cumplir con criterios oncológicos cuando diagnosticamos un AIN-3 o carcinoma.

3.4.2.-Las variables independientes analizadas fueron: edad, género (hombre, mujer), origen (español, americano u otros), consumo tabaco (si, no, ex), alcohol (si, no, ex) o drogas no parenterales (si, no, ex) o adicto a drogas vía parenteral (ADVP: si, no, ex); estado inmune (VIH+, VIH-, trasplante renal); recuento de CD4, tratamiento antirretroviral (si, no), estudio por cribado (si, no); ETS previas o concurrentes a nivel ano-rectal, genital, urinario u oro-faríngeo (VPH, Virus Hepatitis B: VHB, Virus Hepatitis C: VHC, Herpes, Sífilis, Condilomas, Clamidia, Gonococo); antecedentes VPH genital y/o anal (CIN, cáncer cérvix, VIN, AIN); hábitos sexuales (edad de inicio de las relaciones sexuales, nº de parejas o contactos sexuales a lo largo de toda la vida sexualmente activa, sexo anal (si, no) , tipo sexo anal (insertivo, receptivo, versátil), “cruising” u otras prácticas sexuales de riesgo (protegidas con preservativo o no), uso preservativo o condón (si, no, no siempre); existencia condilomas (si, no),

tratamiento con inmunomoduladores previo (sí, no), , extirpación quirúrgica completa o no de las lesiones (sí, no).

Los resultados de la AAR se incluyeron como variables independientes.

La definición de los resultados de la AAR, tras tinción con AA, fueron:

- a) Normal: tras explorar con ácido acético no se aprecian zonas de captación llamativa que haga sospechar lesiones.
- b) Acetoblanco: captación del ácido acético débil y epitelio fino. No la consideramos patológica inicialmente y no se biopsia salvo lesión condilomatosa adyacente.
- c) Cambios menores: captación más densa del acético, lesiones en mosaico regular, punteado fino; que aparece despacio y desaparece rápidamente. Valorar biopsia en función de citología o si existe lesión condilomatosa adyacente.
- d) Cambios mayores: captación todavía más densa del acético (tipo ostra o columnar), lesiones en mosaico irregular, punteado grosero. Aparece tras la tinción rápidamente y desaparece lentamente. Valorar biopsia independientemente de la citología.
- e) Inadecuada: no se valora satisfactoriamente por molestias del paciente o tratamientos previos: cirugía, radioterapia, estenosis.
- f) Otros: no se realiza AAR en el momento de la citología y/o biopsia por diferentes motivos: no disponer del Anoscopio o avería del mismo, esperar resultado de Citología antes exploración...

La definición de los resultados de la AAR, tras tinción con Lugol (Iodo), fueron:

- a) Tinción caoba: el epitelio no displásico capta el colorante y toma un color caoba oscuro, que indica no malignidad.
- b) Tinción punteado amarillento: células alteradas por el VPH, lo que impide que capten el iodo y forman un punteado amarillento tenue. Son lesiones para vigilar.
- c) Placa amarillenta: cambios celulares displásicos con AA, no captan el iodo y aparecen placas de mucosa amarillentas o pálidas que sugieren la existencia de displasia y deben biopsiarse para su estudio.

Se incluyó también la variable determinación genotipo VPH mediante amplificación del ADN con PCR y Micro-arrays. Se utiliza el Kit: CLART® HPV2 (sondas genéricas del virus específicas de genotipos). En el laboratorio de Biología Molecular de Anatomía Patológica se identifica en cualquier muestra citológica y/o histológica la presencia de cualquiera de los genotipos de VPH que se reconoce por las sondas. Entre los de Bajo Riesgo Oncogénico incluye los VPH 6 y 11. Como genotipos VPH de Alto Riesgo (VPH-AR) que pueden participar en la carcinogénesis de las lesiones displásicas anales se incluyen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 66, 73, 82.

Se incluyó también la citología (técnica de Papanicolaou o Pap test) como variable independiente. Se clasificó en las siguientes categorías:

- a) Negativa: no muestra alteraciones celulares.

- b) Acelular: muestra no satisfactoria para el análisis: insuficiente número de células o no representativas del canal anal.
- c) ASCUS: cambios que no cumplen completamente los criterios de cambios benignos o de L-SIL.
- d) ASC-H: cambios celulares que no cumplen completamente los criterios citológicos de H-SIL, pero que tampoco permiten descartarlo.
- e) L-SIL: cambios celulares asociados a VPH con displasia leve.
- f) H-SIL: cambios celulares con displasia moderada o severa, núcleos marcados e hipercromáticos, que aumentan su relación con el citoplasma de la célula.

Como variables independientes de tratamiento incluimos:

- a) Extirpación quirúrgica de lesiones con anestesia local o loco-regional: las lesiones más pequeñas y poco significativas en ocasiones se fulguraban o trataban con láser de CO2.
- b) Terapias tópicas para lesiones recientes: crioterapia de lesiones perianales y/o genitales con Nitrógeno líquido (realizada en la Consulta de dermatología). Cremas con inmunomoduladores: Imiquimod (Aldara®) 1 aplicación cada 72 horas al acostarse durante 4-6 semanas. Sinecotequinas al 15% (Veregen®) 1 aplicación cada 8 horas durante 4-6 semanas.
- c) Coagulador con Infrarrojos: tratamiento de lesiones mediante la aplicación de la guía lumínica del aparato de IR sobre la mucosa alterada. Se dispara un haz de 1,5 segundos, que produce un quemadura de aproximadamente 1,5 mm de profundidad, suficiente para eliminar la mayoría de las lesiones, que inmediatamente se quedan blancas.. Tras la ablación el tejido

se desbrida fácilmente hasta el nivel de los vasos submucosos, pudiéndose repetir el disparo sobre el lecho de la lesión para conseguir hemostasia y un mejor control de la enfermedad [94].

- d) Resecciones locales con anestesia local o loco-regional en quirófano de lesiones < 2 cm y con márgenes de resección macroscópicos en torno a 1 cm. En casos seleccionados se puede precisar un colgajo de avance (tipo V-Y) para cubrir defectos o evitar estenosis anales, generalmente en cirugías conjuntas con los cirujanos plásticos y explicadas previamente al paciente, teniendo en cuenta los resultados funcionales y estéticos que suponen estas cirugías.
- e) Amputación Abdomino-perineal (Miles) bajo anestesia general, vía tradicional o laparoscópica para lesiones persistentes o recidivantes tras radioterapia o en casos no subsidiarios de radiación. En casos seleccionados se planteó Resección Anterior Baja con preservación de esfínteres si éstos no estaban infiltrados. También se puede precisar un colgajo de avance (tipo V-Y) o mio-cutáneo (músculo gracilis) para cubrir defectos y evitar problemas de cicatrización complejos post-radioterapia, generalmente en cirugías conjuntas con los cirujanos plásticos.
- f) La quimio-radioterapia se empleó como terapia inicial para los carcinomas epidermoides invasivos de más de 2 cm o que afectaban al aparato esfinteriano. Los pacientes fueron referidos al Servicio de Oncología y Oncología radioterápica, siempre tras discutir los casos de forma individualizada en el Comité de Tumores de Colon y Recto (integrado por cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos, digestólogos...) y que se reúne en el hospital de forma semanal.

3.5.-Metodología:

3.5.1.-Distribución grupos

Diferenciamos entre la cohorte que se valora como cribado y la que presentaba lesiones, aunque muchas de las actuaciones realizadas durante el estudio son similares para los dos grupos.

El estudio se basa en anamnesis y exploración, realizando Citología Anal y Anuscopia de alta resolución (AAR) siempre por el mismo cirujano.

Se dió a los pacientes (de forma oral y/o escrita) información de la infección por VPH y las lesiones asociadas que pueden aparecer en relación con el virus. Tras aceptar y firmar el Consentimiento Informado (CI) se incluyeron en el estudio, bien como cribado o por la presencia de lesiones relacionadas con el VPH.

El programa de cribado estaba coordinado con los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Ginecología, Dermatología y un Centro Sanitario especializado en ETS (Clínica Sandoval), y desde allí nos enviaban a los pacientes con criterios de riesgo para la infección por VPH.

3.5.2.-Diagrama/”Algoritmo” de cribado y seguimiento

En la figura 2 se describe el diagrama (“algoritmo”) del cribado y seguimiento de las lesiones, modificado del propuesto por Park y Palefsky [45].

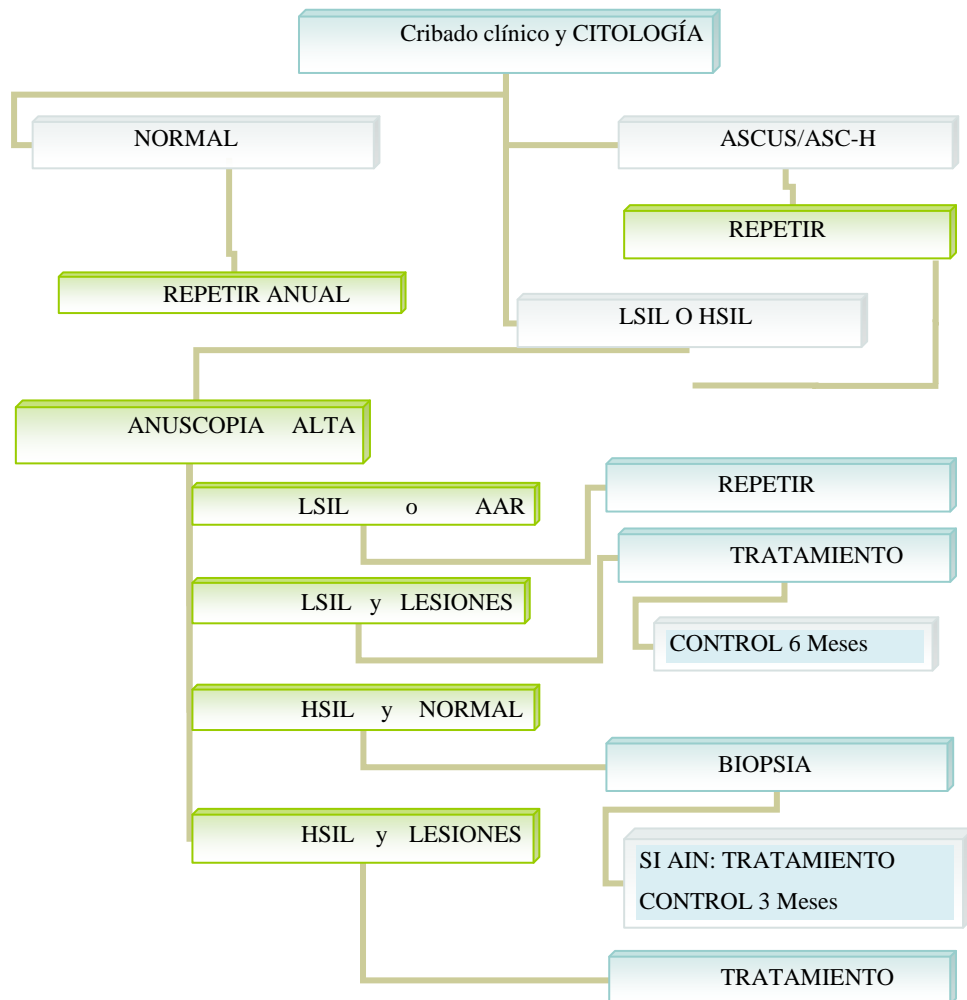


Figura 1: Algoritmo cribado y seguimiento.

Modificado de Park y Palefsky. Curr Infect Dis Rep 2010.

3.5.3.-Manejo pacientes

Los pacientes que no presentaban lesiones visibles o a los que les habían desaparecido las mismas tras un tratamiento adecuado hace al menos 3 meses, se les hizo una inspección perineal y se tomó una muestra para una citología en medio líquido. Si ésta es negativa se repitió al año en los VIH o cada 2 años en pacientes de bajo riesgo. Si el resultado fue acelular, ASCUS o ASC-H se repitió la citología. Si persistían los diagnósticos de ASCUS o ASC-H o se detectaba una

alteración displásica (L-SIL o H-SIL) se indicaba la realización de una AAR. Si la citología indicaba una displasia leve y no había hallazgos en la anuscopia se repetía el proceso pasados 6 meses, pero cuando se detectaban lesiones sospechosas (cambios menores, mayores y/o placas amarillentas con Lugol) se indicaba la biopsia bajo anestesia local y el tratamiento que se requería (extirpación, IR...). Ante una citología que informara de H-SIL se hacían biopsias aleatorias y si se detectaba una zona displásica se trataba específicamente, si no se repetía el proceso a los 3 meses. Cuando identificábamos las lesiones sospechosas en la AAR se biopsiaban las mismas antes de proponer el tratamiento definitivo.

En la cohorte que presentaba lesiones se investigaba en la anamnesis el tiempo de aparición de las lesiones (mayor o menor de 3 meses) y en la exploración inicial se evaluaba las características de las mismas: número, localización, tamaño, coloración y si presentaba alguna característica macroscópica que pudiera alertar sobre malignidad (induración, fijación a estructuras próximas por infiltración, ulceración, afectación del esfínter anal...). Cuando las lesiones eran recientes, de pequeño tamaño (<1cm) y número (<15) se planteaba al paciente tratamiento tópico de las mismas mediante crioterapia con nitrógeno o inmunomoduladores (Imiquimod o Sinecatequinas), que eran indicados por el investigador según su criterio (posibilidad de buen cumplimiento de los tratamientos, coste, facilidad de desplazamiento al Centro médico...). En una segunda valoración se evaluaba la respuesta a los tratamientos. Si las lesiones habían desaparecido se incluía al paciente en el grupo de cribado (antecedente de condilomas) y si persistían se procedía a su extirpación-biopsia en quirófano para su estudio anatómo-patológico.

3.5.4.-Realización técnicas diagnósticas y terapéuticas

En ambos grupos las tomas de muestras se realizaban de forma idéntica. La anamnesis y exploración las realizaba el mismo investigador.

3.5.4.1.-Citología anal

Se tomaba la citología del canal anal. El paciente se colocaba en posición genu-pectoral (en la Consulta) o de litotomía modificada (en el quirófano) y sin lubricar se introducía un cepillo 3 cms en canal anal y se movía vigorosamente de forma circular y con movimientos de entrada y salida por el canal anal según los trabajos de Palefsky, de esta forma se consigue descamar una muestra de células que van a ser representativas de los epitelios escamosos, glandulares y de transición que existen en el canal anal. La muestra se conservaba en medio líquido (Thinprep pap test: Hologic Inc) y se procesaba automáticamente en el laboratorio; la valoró siempre el mismo citopatólogo experto y los casos con displasias de alto grado se consultaba con otro citólogo del Servicio de Anatomía Patológica. Ambos se basaban y tenían experiencia en los criterios citológicos de Bethesda. Se clasificaban como: Negativa, ASCUS , ASC-H, L-SIL o H-SIL.

3.5.4.2.-AAR:

Tras la citología y en la misma postura se utilizaba un lubricante con anestésico local para introducir el anoscopio y la gasa con el ácido acético. Entre uno y dos minutos después se retiraba la gasa, reintroducía el anoscopio lubricado y a través del mismo y con la amplificación que permite el colposcopio se completaba la AAR.

Los hallazgos a destacar fueron: áreas aceto-blancas punteadas, glándulas con forma de anillo y las clasificamos como cambios acetoblanco normales; mientras que nos centrábamos en el control y/o biopsia de los cambios menores y mayores y en los vasos anormales.

3.5.4.3.-Biopsia anal

Cuando había alteración citológica y lesiones sospechosas en la AAR se tomaba, bajo anestesia local, biopsia de cualquier zona sospechosa guiada por la anoscopia utilizando pinzas de Tyschlers. Realizábamos hemostasia a nivel de la mucosa ano-rectal con barras de Nitrato de Plata, Espongostan o solución de Monsen.

Las muestras obtenidas se fijaban inmediatamente en formol al 10% para su examen rutinario por dos histopatólogos expertos y entrenados en patología anal, los cuáles comparaban todos los casos que presentaban un diagnóstico de displasia o de mayor alteración arquitectural. Los cambios histopatológicos se clasificaron como benignos (mucosa normal o inflamatoria), condilomas, AIN-1, AIN-3 o carcinoma; si se identificaban en el mismo paciente más de un grado de displasia, el paciente era diagnosticado según el mayor grado de alteración; aunque se intentaba enviar e informar las distintas muestras con criterios geográficos según su localización y altura respecto al margen anal, para en la medida de lo posible hacer un tratamiento individualizado de cada lesión en particular, pero sin dejar de cumplir con criterios oncológicos cuando diagnosticábamos un AIN-3 o carcinoma.

Se biopsaron/extirparon todas las lesiones sospechosas y/o refractarias a tratamientos habituales.

3.6.-Consideraciones Éticas:

El investigador ha cumplido en todo momento con la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal) [95] y ha mantenido el anonimato de los pacientes durante todo el proceso, siendo especialmente estricto en este punto dadas las implicaciones personales que tenían, por su naturaleza, muchas de las preguntas que nos referían nuestros pacientes y del campo estudiado (ETS, hábitos sexuales...).

El interrogatorio sobre hábitos y conductas sexuales lo dirigió el mismo cirujano, que explicó previamente a los pacientes la importancia de dichas preguntas para valorar correctamente el riesgo de exposición de cada sujeto a diferentes genotipos de VPH.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y cofinanciado con dos Becas de Investigación (FMM y MSyC).

3.7.- Método estadístico:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RI), (p25-p75) en caso de asimetría.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA). Se corrigió el nivel de significación a posteriori (en comparación de

pares) con el test de Bonferroni. En caso de asimetría se evaluaron las diferencias con test no paramétricos, la U de Mann-Whitney o el test de la mediana cuando procedía.

Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar los factores asociados a lesiones de alto grado. Se estableció una estrategia de construcción del modelo a partir de las variables que en el análisis univariado presentaron $p < 0,05$ en los contrastes de hipótesis o biológicamente relevantes. Se presentan las odds ratio y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error $< 0,05$.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 17.0.

4.-RESULTADOS:

4.1.- Análisis descriptivo

4.1.1.-Grupo de cribado

4.1.2.-Grupo con lesiones

4.1.3.-Comparativa ambos grupos

Se recogen 335 pacientes, 248 varones (74,1%) y 87 mujeres (25,9%). El 73,4% (246) eran españoles, el 20,2% (68) eran americanos y el 6,4% (21) de otros orígenes. Entre los hábitos tóxicos destacó que no fumaba el 38,2% (121), no bebía el 47,2% (148) ni consumía drogas el 58,1% (184). Únicamente el 0,9% (3) eran ADVP; aunque 16 pacientes eran exADVP (5,0%). En nuestra serie 173 (52,3%) eran VIH + y 9 (2,5%) pacientes estaban inmunodeprimidos por otros motivos (transplante órganos sólidos, terapia inmunosupresora: lupus...). Se realizó cribado en 154 de los pacientes (46,0%), mientras que el resto se trataron por lesiones sospechosas o refractarias al tratamiento (Tabla 1.1, Tabla 1.2).

Cuando comparamos los resultados entre las poblaciones que se estudiaron como cribado y las que presentaba lesiones al iniciar el estudio no se encontraron diferencias significativas entre la edad media (39,1 años DE 10,1 y 38,7 años DE 12,9), la mediana de años de diagnóstico de VIH (6 RIC 3-14 y 7 RIC 2-14; $p=0,218$) ni en la mediana de número de contactos sexuales a lo largo de la vida de los pacientes (30 RIC 10-100 y 20 RIC 5-50; $p=0,055$).

En el grupo de cribado 19 (95,0%) de las 20 lesiones se extirparon completamente en una intervención, frente al porcentaje de lesiones tratadas en el otro grupo ($p=0.333$).

Tabla 1.1: Descripción de la cohorte de pacientes según la forma de entrada en el estudio

N 335		CRIBADO				
		SI N=154		NO N=181		P
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	
Edad (años)*		39,1	10,1	38,7	12,9	0,152
GENERO	Hombre	116	75,3	132	72,9	0,618
	Mujer	38	24,7	49	27,1	
ORIGEN	Español	112	72,7	134	74,0	0,557
	Americano	30	19,5	38	21,0	
	Otros	12	7,8	9	5,0	
TABACO	Si	58	37,9	92	55,4	0,007
	No	68	44,4	53	31,9	
	Ex	27	17,6	21	12,6	
ALCOHOL	Si	67	44,1	79	48,8	0,706
	No	75	49,34	73	45,1	
	Ex	10	6,6	10	6,2	
DROGAS	Si	57	37,0	45	27,8	0,208
	No	84	54,5	100	61,7	
	Ex	13	8,4	17	10,5	
ADVP	Si	0	0,0	3	1,9	0,078
	No	149	96,7	147	91,3	
	Ex	5	3,2	11	6,8	
VIH	Si	94	61,0	79	43,6	0,002
	No	59	38,3	94	51,9	
	Tx	1	0,6	8	4,4	
TARGA	Si	85	92,39	63	85,1	0,135
	No	7	7,61	11	14,9	
ETS	Si	125	81,70	122	72,6	0,054
	No	28	18,30	46	27,4	
Nº ETS (nº)	0	30	19,48	67	37,0	0,000
	1	94	61,04	73	40,3	
	2	18	11,69	32	17,7	
	3	12	7,79	9	5,0	
Nº de parejas**		30	10-100	20	5-50	0,055
Tiempo VIH (años)**		6	3-14	7	2-14	0,218

*Datos expresados en media(DE)

**Datos expresados en mediana (RIC)

Nº= número; Ex= antiguo (fumador, bebedor o consumidor de drogas); ADVP= Adicto a Drogas Vía Parenteral; VIH= Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida; Tx= Transplantado u otras causas de Inmunodeficiencia; TARGA= Terapia Antiretroviral de Gran Actividad; ETS= Enfermedades de Transmisión Sexual; NºETS= número de ETS padecidas a lo largo de la vida; Nº de parejas= Número de contactos sexuales.

Tabla 1.2: Descripción de la cohorte de pacientes según la forma de entrada en el estudio

		CRIBADO				
		SI		NO		p
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	
AIN-1	Si	2	1,33	6	3,55	0,206
	No	148	98,67	163	96,45	
AIN-3	Si	7	4,67	14	8,19	0,203
	No	143	95,33	157	91,81	
RECEPTOR ANAL	Si	133	86,93	120	74,07	0,004
	No	20	13,07	42	25,93	
SEXO ORAL	Si	145	97,32	137	91,33	0,026
	No	4	2,68	13	8,67	
CRUISING	Si	54	38,30	39	27,66	0,057
	No	87	61,70	102	72,34	
CONDÓN	Si	26	17,22	32	21,92	0,347
	No	13	8,61	18	12,32	
VERRUGAS	Ex	112	74,17	96	65,75	<0,001
	Si	31	20,53	163	90,56	
	No	120	79,47	17	9,44	
IMIQUIMOD PREQX	Si	27	18,88	53	33,33	0,004
	No	116	81,12	106	66,67	

Nº= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; Imiquimod PREQX= Imiquimod previo a la extirpación

4.2.-Análisis AAR y Citología

En las AAR se encontraron más exploraciones normales entre la población de cribado: 74 (52,5%) frente a 63 (50,4%), aunque también el porcentaje de lesiones con cambios menores fue mayor en esta población: 35,5% (50) frente a 26,4% (33); siendo lo contrario respecto a los hallazgos de Cambios mayores: 2,8% (4) frente al 9,6% (12) en los de no cribado. Cuando se aplicó Lugol sobre las lesiones sospechosas en la AAR únicamente se detectaron 4 placas

amarillentas altamente sospechosas en el grupo de no cribado (13,3%; $p=0.035$) (Tabla 2).

En el grupo de cribado no hubo ninguna citología acelular o inadecuada para el patólogo y fue mayor el porcentaje de citologías negativas, 43% (51) frente a 33% (41) respectivamente, de significado incierto: 25% (30) frente a 11,4% (14) o las ASC-H: 3 (2,5%) frente a 1 (0,8) respectivamente; sin embargo el grupo con lesiones encontró más citologías con displasia: 53 LSIL (43%) frente a 29 (25%) respectivamente y 7 HSIL (5,7%) frente a 6 (4,2%) respectivamente ($p=0,001$).

Tabla 2. Variables Tto Qx radical, Anoscopia Acético y Lugol según la forma de entrada en el estudio

		CRIBADO				
		SI		NO		
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	p
TTO QX RADICAL	SI	23	95,83	140	87,50	0,231
	NO	1	4,17	20	12,50	
ANUSCOPIA ACETICO	Indeterminado	0	0,00	1	0,80	0,000
	Normal	10	7,09	2	22,40	
	Aceto-blanco	64	45,39	34	27,20	
	Cambios <	50	35,46	33	26,40	
	Cambios >	4	2,84	12	9,60	
	Inadecuada	0	0,00	3	2,40	
	Otros	13	9,22	14	11,20	
ANUSCOPIA LUGOL	Indeterminado	0	0,00	1	3,33	0,035
	Caoba	29	65,91	19	63,33	
	Parcial	15	34,09	6	20,00	
	Amarillo	0	0,00	4	13,33	

TTO QX RADICAL: extirpación de todas las lesiones en una sólo intervención;
Cambios <= cambios menores, cambios >= cambios mayores.

4.3.-Análisis variable dependiente: histológica

4.3.1.-Análisis cohorte según cribado o no

En el análisis de la cohorte, según se hayan estudiado como cribado o no, se obtuvo diferencia ($p < 0,001$) en la frecuencia de alteración en la variable histológica, según se muestra en la Tabla 3. No se tomó muestra histológica en 134 pacientes (87,0 %) de la cohorte de cribado. Entre las biopsiadas, identificamos 9 lesiones condilomatosas en el grupo de cribado y 93 en el otro grupo (5,8% y 51,4% respectivamente). Se identificaron las siguientes lesiones displásicas en el grupo de cribado y en el grupo con lesiones: 2 AIN-1 (1,3%) frente a 25 AIN-1 (13,8%); 7 AIN-3 (4,5%) y 18 AIN-3 (9,9%); y se identificaron 2 (1,3%) carcinomas y 21 (11,6%) respectivamente.

4.3.2.-Análisis cohorte biopsiada según cribado o no.

En el análisis de la variable histológica, entre los 177 pacientes a los que se realizó estudio histológico, se encontró una tendencia a la significación ($p = 0,060$) entre el grupo de cribado y el que fue estudiado por lesiones.

Tabla 3.- Descripción de la variable dependiente (AP) en los 335 pacientes, según la forma de entrada en el estudio

CRIBADO		SI		NO		P
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	
AP LESION	No biopsia	134	87,0	24	13,3	<0,001
	Condiloma	9	5,8	93	51,4	
	AIN-1	2	1,3	25	13,8	
	AIN-3	7	4,5	18	9,9	
	Cáncer	2	1,3	21	11,6	

AP LESIÓN= resultado Anatomía Patológica de la lesión; Nº= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado.

Así identificamos 9 lesiones condilomatosas en el grupo cribado y 93 en el otro grupo(45,0% frente a 59,2% respectivamente); respecto a las lesiones displásicas encontramos 2 (10,0%) frente a 25 (15,9%) de AIN-1 y 7 (35,0%) frente a 18 (12,5%) de AIN-3 y un 10,0 % de carcinomas (2 casos) frente al 13,4% (21 casos) respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4.- Descripción de la variable dependiente (AP) de los 177 pacientes, según la forma de entrada en el estudio sólo de la cohorte biopsiada.

		CRIBADO				
		SI		NO		
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	P
AP LESIÓN	Condiloma	9	45,0	93	59,2	0,060
	AIN-1	2	10,0	25	15,9	
	AIN-3	7	35,0	18	11,6	
	Cáncer	2	10,0	21	13,4	

AP LESIÓN= resultado Anatomía Patológica de la lesión; Nº= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado.

4.3.3.-Análisis global de la cohorte.

En el global de ambas cohortes los resultados incluyen la toma de biopsias, en la consulta o bien en el quirófano, según los criterios explicados previamente, a un total de 177 pacientes (20 de ellos biopsiados durante el cribado). En el resto de la cohorte la citología no alertó sobre alteraciones anales o bien éstas no se demostraron durante la exploración con la AAR. El análisis histológico de dichas muestra identificó 102 pacientes con condilomas (30,4%), en 27 casos (8,0%) se identificaron lesiones con Displasia leve (AIN-1) y de Alto Grado o carcinoma “in-situ” (AIN-3) en 25 pacientes (7,5%). En un 6,9% de los pacientes que fueron biopsiados identificamos un carcinoma epidermoide invasivo (23 casos). Es decir, en nuestra población se identificó al menos displasia de bajo grado en el 22,4% de la población, siendo lesiones con displasia de alto grado y/o malignas en el 14,4%.

En cuanto a las biopsias dirigidas por AAR, se hicieron menos en el grupo de cribado y cuando se tomaron biopsias por sospecha dirigida por la AAR (no lesión macroscópica) sólo se identificó displasia histológica en 8 pacientes (6 AIN-3: 4,6%) y no se identificó ningún carcinoma ($p<0,001$) (Tabla 5).

4.4.- Análisis variables independientes

4.4.1.- Cuantitativas

En la Tabla 6 se muestran las relaciones de las distintas lesiones histológicas con la edad de los pacientes en el global de ambas cohortes (n335).

Tabla 5- Descripción de la variable dependiente (AP) según la forma de entrada en el estudio en las biopsias guiadas por Anuscopya de Alta Resolución (AAR).

CRIBADO					
BIOPSIA LESIONES	SI		NO		p
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	
No	120	90,9	51	45,9	<0,001
Normal	3	2,3	20	18,0	
Inflamación	1	0,8	14	12,6	
AIN-1	2	1,5	19	17,1	
AIN-3	6	4,6	4	3,6	
Cáncer	0	0,0	3	2,7	

Nº= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado.

La edad de aparición de lesiones de AG fue de 40,0 años (DE 10,9) y para carcinomas fue de 53,2 años (DE 13,6; $p<0,001$), y el resto de resultados histológicos fue más frecuente en sujetos más jóvenes.

Los pacientes con inmunodepresión con lesiones de AG o carcinomas tuvieron una mediana de años de diagnóstico de VIH de 11 (RIC 4-19,5) y 10 (RIC 5-19) respectivamente, que aunque fue mayor que en los otros grupos histológicos no alcanzó significación estadística ($p=0,468$).

Tabla 6.-Descripción variables cuantitativas en relación con lesiones encontradas.

			Edad (Años)	Años de VIH	Nº contactos sexuales	EDAD inicio sexo
No biopsia	N		158	82	153,0	144,0
	Media		38,8	8,8	128,8	19,8
	DE		10,8	7,8	225,0	5,6
	Mínimo		17	0,0	1,0	10,0
	Máximo		77	31,0	1000,0	54,0
	Percentiles	25	31	3,0	7,5	17,0
		50	37,5	6,0	30,0	18,5
		75	47	14,3	100,0	22,0
Condilomas	N		102	40,0	82,0	76,0
	Media		36,3	7,9	75,7	19,7
	DE		11,1	7,7	160,5	4,1
	Mínimo		14	0,0	1,0	11,0
	Máximo		79	28,0	1000,0	40,0
	Percentiles	25	28,75	2,0	4,8	17,0
		50	35	5,0	17,5	19,0
		75	42	12,3	57,5	22,0
AIN-1	N		27	16,0	26,0	25,0
	Media		35,9	8,2	56,8	19,0
	DE		9,1	7,3	76,5	5,0
	Mínimo		20	1,0	1,0	14,0
	Máximo		53	24,0	300,0	36,0
	Percentiles	25	29	2,3	10,0	16,0
		50	32	5,0	30,0	17,0
		75	43	12,8	50,0	22,5
AIN-3	N	Válidos	25	17,0	22,0	22,0
	Media		40,0	11,3	123,3	18,9
	DE		10,9	8,5	231,1	3,0
	Mínimo		25	0,0	1,0	14,0
	Máximo		71	28,0	1000,0	25,0
	Percentiles	25	31	4,0	8,8	17,8
		50	41	11,0	30,0	18,5
		75	46,5	19,5	162,5	20,0
Cáncer	N	Válidos	23	11,0	14,0	11,0
	Media		53,2	12,1	23,5	21,4
	DE		13,6	8,0	45,3	7,0
	Mínimo	25	27	2,0	0,0	13,0
	Máximo	50	84	29,0	150,0	40,0
	Percentiles	75	44	5,0	1,0	18,0
			50	10,0	3,0	20,0
			60	19,0	17,5	23,0

Nº= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; Edad en años; Años de VIH= tiempo en años desde el diagnóstico de VIH; Nº de contactos sexuales= número de contactos sexuales a lo largo de la vida; EDAD inicio sexo= edad de primera relación sexual.

Los pacientes con inmunodepresión con lesiones de AG o carcinomas tuvieron una mediana de años de diagnóstico de VIH de 11 (RIC 4-19,5) y 10 (RIC 5-19) respectivamente, que aunque fue mayor que en los otros grupos histológicos no alcanzó significación estadística ($p=0,468$).

La edad de inicio de las relaciones sexuales fue similar entre todos los grupos histológicos ($p=0,504$). En los pacientes con carcinoma se evidenció una mediana de contactos sexuales menor que el resto de las categorías histológicas ($p=0,134$), y esto se relaciona con los casos que correspondían a pacientes añosos sin factores de riesgo para el VPH, aunque en la mayoría se pudo identificar algún genotipo de VPH.

4.4.2.-Cualitativas

4.4.2.1.-Epidemiológicas

La frecuencia de lesiones de Alto Grado es mayor en mujeres (16/43: 35%) respecto a los hombres en la población biopsiada (32/134: 24%; $p=0.212$).

El análisis de otras variables independientes y su relación con la histología se recoge en la Tabla 7.1 y 7.2.

Encontramos que tienen significación estadística respecto a tener lesiones de alto grado (AIN-3 o carcinoma invasor) las siguientes: mujeres con carcinoma cervical previo ($p=0.034$) o CIN-3 ($p< 0.06$) o VIN-3 ($p=0.004$) o mujeres y hombres que tengan antecedentes de AIN-3 (9/13, $p<0.001$).

Tabla 7.1. Descripción de las variables independientes en relación con las diferentes lesiones.

APLESION												
		No biopsia		Condiloma		AIN-1		AIN-3		Cáncer		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
GENERO	Hombre	114	72,2	78	76,5	24	88,9	18	72,0	14	60,9	0,212
	Mujer	44	27,8	24	23,5	3	11,1	7	28,0	9	39,1	
ORIGEN	Español	114	72,2	77	75,5	16	59,3	21	84,0	18	78,3	0,431
	Americano	31	19,6	19	18,6	9	33,3	4	16,0	5	21,7	
	Otros	13	8,2	6	5,9	2	7,4	0	0,0	0	0,0	
TABACO	SI	59	37,3	53	58,2	15	57,7	13	54,2	10	50,0	0,054
	NO	70	44,3	29	31,9	9	34,6	8	33,3	5	25,0	
ALCOHOL	Ex	29	18,4	9	9,9	2	7,7	3	12,5	5	25,0	0,286
	SI	65	41,4	46	51,1	18	69,2	9	39,1	8	44,4	
	NO	81	51,6	39	43,3	8	30,8	12	52,2	8	44,4	
DROGAS	Ex	11	7,0	5	5,6	0	0,0	2	8,7	2	11,1	0,390
	SI	57	36,1	26	28,3	8	33,3	7	29,2	4	22,2	
	NO	90	57,0	58	63,0	11	45,8	14	58,3	11	61,1	
ADVP	Ex	11	7,0	8	8,7	5	20,8	3	12,5	3	16,7	0,021
	SI	1	0,6	2	2,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	NO	152	96,2	86	94,5	24	96,0	19	79,2	15	88,2	
VIH	Ex	5	3,2	3	3,3	1	4,0	5	20,8	2	11,8	0,030
	SI	90	57,0	39	38,2	17	63,0	16	64,0	11	47,8	
	NO	66	41,8	57	55,9	10	37,0	8	32,0	12	52,2	
TARGA	Tx	2	1,3	6	5,9	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0,076
	SI	83	94,3	29	80,6	13	81,3	13	81,3	10	100,0	
	NO	5	5,7	7	19,4	3	18,8	3	18,8	0	0,0	
ETS	SI	127	81,9	68	71,6	18	72,0	19	79,2	15	68,2	0,279
	NO	28	18,1	27	28,4	7	28,0	5	20,8	7	31,8	
Número ETS	0	30	19,0	42	41,2	10	37,0	8	32,0	7	30,4	0,024
	1	97	61,4	39	38,2	10	37,0	10	40,0	11	47,8	
	2	22	13,9	16	15,7	5	18,5	5	20,0	2	8,7	
	3	9	5,7	5	4,9	2	7,4	2	8,0	3	13,0	

AP LESIÓN= resultado Anatomía Patológica de la lesión; N°= número; Ex= antiguo (fumador, bebedor o consumidor de drogas); ADVP= Adicto a Drogas Vía Parenteral; VIH= Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida; Tx= Transplantado u otras causas de Inmunodeficiencia; TARGA= Terapia Antiretroviral de Gran Actividad; ETS= Enfermedades de Transmisión Sexual; N°ETS= número de ETS padecidas a lo largo de la vida.

Tabla 7.2. Descripción de las variables independientes en relación con las diferentes lesiones.

		APLESION										
		No biopsia		Condiloma		AIN-1		AIN-3		Cáncer		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
AIN1	SI	3	1,9	2	2,2	1	3,8	1	4,2	1	4,5	0,897
	NO	151	98,1	91	97,8	25	96,2	23	95,8	21	95,5	
AIN23	SI	6	3,9	1	1,1	2	7,4	5	20,8	7	30,4	<0,001
	NO	148	96,1	92	98,9	25	92,6	19	79,2	16	69,6	
RECEPTOR ANAL	SI	131	84,0	68	73,9	25	96,2	17	68,0	12	75,0	0,033
	NO	25	16,0	24	26,1	1	3,8	8	32,0	4	25,0	
CRUISING	SI	54	37,8	21	26,9	6	25,0	10	45,5	2	13,3	0,106
	NO	89	62,2	57	73,1	18	75,0	12	54,5	13	86,7	
CONDON	SI	27	17,5	16	20,0	11	42,3	4	18,2	0	0,0	0,013
	NO	12	7,8	9	11,3	0	0,0	5	22,7	4	26,7	
VERRUGAS	Ocasional	115	74,7	55	68,8	15	57,7	13	59,1	11	73,3	<0,001
	SI	44	28,4	97	95,1	25	92,6	19	76,0	9	40,9	
	NO	111	71,6	5	4,9	2	7,4	6	24,0	13	59,1	
IMIQUIMOD PREQX	SI	38	25,9	28	31,1	8	32,0	6	27,3	0	0,0	0,095
	NO	109	74,1	62	68,9	17	68,0	16	72,7	18	100,0	

AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; Imiquimod PREQX= Imiquimod previo a la extirpación

El análisis de la variable relaciones sexuales anales y su relación con la frecuencia de tener lesiones premalignas muestra que 12 de los 41 pacientes con lesiones de AG no reconocieron esta práctica ($p=0.033$). El sexo anal es menos frecuente entre los pacientes diagnosticados de displasia leve que en el resto, mientras que los que no tienen sexo anal tienen con más frecuencia lesiones de AG o condilomas.

El mantener relaciones anales sin protección con condón se asocia también a una mayor frecuencia de lesiones de alto grado ($p<0.013$).

El consumo de tabaco se relacionó con mayor frecuencia con la toma de biopsias, sobre todo de condilomas y displasias leves ($p=0,054$).

En el grupo que presentaron displasia de AG o carcinomas la frecuencia de ex ADVP era mayor y los pacientes que no habían sido ADVP tuvieron más probabilidad de no tener lesiones o que éstas fueran condilomas ($p=0,021$).

Respecto a la inmunodeficiencia encontramos que los VIH tienen menos condilomas que lesiones de otro tipo, mientras que los inmunocompetentes tienen más condilomas que aquellos que se exploraron sin precisar toma de biopsia o displasias de AG. El grupo de transplantados también tuvo más condilomas que otras lesiones o exploraciones normales.

97 pacientes (61,4%) a los que no se tomó biopsia habían presentado al menos una ETS previa ($p=0,024$)

4.4.2.2.-Clínicas

La ausencia de condilomas simultáneos con lesiones sospechosas de displasia, fue más frecuente en el grupo que no se biopsió, por no presentar lesiones en el momento de la exploración (71,6%, n111). Los pacientes sin verrugas con más frecuencia no precisaron biopsia, aunque el porcentaje de carcinomas sin condilomas asociados fue mayor (59,1%, n13) que en el resto de la lesiones biopsiadas como condilomas o displasia de cualquier grado ($p<0.001$) (Tabla 7).

4.4.2.3.-Genotipos de VPH

En 252 pacientes se determinaron mediante el estudio molecular con PCR la existencia de algún genotipo de VPH y se representan en la Tabla VPH. Es más frecuente encontrar al menos algún genotipo de VPH (de bajo o alto riesgo) en los pacientes con displasia de cualquier grado que en los carcinomas, condilomas o pacientes sin lesiones ($p=0,061$). Sin embargo cuando en el análisis excluimos los genotipos de bajo riesgo (6 y 11) se identifican con más frecuencia los genotipos de AR en las lesiones displásicas ($p=0,016$).

Tabla 8.- Descripción de la variable genotipo de VPH en relación con las lesiones.

APLESION												
		No Biopsia		Condiloma		AIN-1		AIN-3		Cáncer		p
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	
Genotipo VPH	Si	25	25,3	18	19,8	1	4,8	2	8,3	6	35,3	0,061
	No	74	74,7	73	80,2	20	95,2	22	91,7	11	64,7	
Genotipo VPH-AR	Si	31	31,3	42	46,2	5	23,8	3	12,5	6	35,3	0,017
	No	68	68,7	49	53,8	16	76,2	21	87,5	11	64,7	
Genotipo VPH-16	Si	78	78,8	74	81,3	15	71,4	11	45,8	9	52,9	0,001
	No	21	21,2	17	18,7	6	28,6	13	54,2	8	47,1	

AP LESIÓN= resultado Anatomía Patológica de la lesión; N°= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; Genotipo VPH= Identificación molecular de algún genotipo de Virus de Papiloma Humano (VPH); Genotipo VPH-AR= Identificación molecular de algún genotipo VPH de Alto Riesgo (AR); Genotipo VPH-16= Identificación molecular de algún genotipo de VPH de AR del tipo 16.

Por último, cuando analizamos la frecuencia de genotipo de Alto Riesgo del tipo 16 se identificó éste en más lesiones displásicas de alto grado ($P=0,001$), siendo en cambio menos frecuente en los carcinomas 8 (47,1%) y 9 (52,9%) respectivamente, aunque en este grupo todavía es más frecuente la identificación del genotipo VPH-16 que en las displasias leves, condilomas o sin lesión.

4.4.2.4.-Tratamientos

Cuando analizamos los pacientes con lesión histológica premaligna o maligna y los tratamientos requeridos encontramos que en 18 varones y 7 mujeres se diagnosticaron lesiones de AIN-3 (Tabla 9).

12 de los varones eran VIH+ (sólo 2 fueron estudiados por cribado y el resto presentaban lesiones sospechosas en la exploración o refractarias a tratamientos previos); mientras que 5 de los 6 inmuno-competentes se estudiaron como cribado. Si analizamos las mujeres encontramos 2 VIH + y 2 con inmunodepresión de otro origen (transplante renal y una linfopenia T CD4 leve asociada a Aplasia Medular). Ninguna se estudió como prevención de CA y cuatro de ellas negaban relaciones anales. Sin embargo destaca que 5 de las 7 tenían antecedentes de neoplasias ano-genitales de alto grado previas (ano, vulva y/o cérvix) que habían sido tratadas previamente: resecciones locales, conización...

En los 25 casos se pudo hacer resección quirúrgica de las lesiones y aunque en algunos se produjo recidiva local, ésta se pudo tratar de nuevo

mediante escisión local (la mujer con aplasia medular ha requerido varias intervenciones coordinadas con el Servicio de Ginecología junto con terapias tópicas: Cidofovir, Imiquimod...). Entre los pacientes con AIN-3 únicamente ha habido un exitus relacionado con la enfermedad por el VPH dos años después de nuestra intervención y otra cirugía posterior de los ginecólogos, sin poderse precisar si la progresión tumoral tuvo su origen a nivel anal o en su patología ginecológica previa. Un varón requirió por el tamaño y localización de la lesión displásica, junto con la exéresis de la misma, una cirugía reconstructiva conjunta con los cirujanos plásticos y la realización de un colgajo miocutáneo tipo “V-Y” sin evidencia de recidiva posterior.

En 23 pacientes se encontró un carcinoma epidermoide invasor en las biopsias estudiadas: 14 eran varones y 9 mujeres.

14 varones tuvieron carcinomas y 9 de ellos estaban inmunodeprimidos por el VIH. En 4 se realizó extirpación local de la lesión con márgenes quirúrgicos amplios (2 de ellos estudiados como cribado y 3 de ellos con antecedentes de lesiones displásicas anales; Figura 3) y en 3 se completó la resección del tumor mediante AAP (2 laparoscópicas), bien por persistencia o recidiva post-radioterapia. Uno de los pacientes con AAP laparoscópica tras recidiva tardía tras radioT y que precisó colgajo de gracilis bilateral para cubrir el defecto perineal, falleció 3 meses después por carcinomatosis tras progresión de la enfermedad. En otros dos la lesión fue biopsiada y los pacientes remitidos después a quimio-radioterapia.

Tabla 8. Descripción de los casos con AIN-3.

	Edad	VIH	Tx	Cri- do	Verru gas	AP VPH	Tto Gine	Sexo anal	Cx R0	Reci- diva	Re- Cx	Colgajo	M
Mujeres N=7													
1	49	-	-	No	No	CIN-3	CNZ	NO	Si	Si	No	No	Si
2	34	-	+	No	Si	CIN-3	CNZ	No	Si	Si	Si	No	No
3	45	+	-	No	Si	No	No	Si	Si	No	No	No	No
4	31	-	-	No	Si	CIN-3	CNZ	No	Si	No	No	No	No
5	25	-	-	No	Si	VIN-3	VLV		Si	No	No	No	No
6	55	-	+	No	Si	CIN-3	CNZ	Si	Si	Si	No	No	No
7	48	+	-	No	Si	CIN-3	VLV	No	Si	No	No	No	No
Hombres N=18													
1	25	+	-	No	Si	No		Si	Si	No	No	No	No
2	41	+	-	No	Si	Cond		No	Si	No	No	No	No
3	31	+	-	Si	Si	Cond		Si	Si			No	No
4	51	+	-	Si	Si	No		Si	Si			No	No
5	38	-	-	Si	No	No		Si	Si	No	No	No	No
6	43	+	-	No	Si	No		Si	Si	No	No	No	No
7	43	-	-	Si	No	No		Si	Si	No	N O	No	No
8	33	-	-	No	No	AIN-3		Si	Si	NO	No	No	No
9	71	+	-	Si	No	No		Si	Si	Si	Si	No	No
10	54	+	-	No	Si	No		Si	Si	No	No	Si	No
11	42	+	-	No	Si	No		No	Si	No	No	No	No
12	28	+	-	No	Si	No		Si	No	No	Si	No	No
13	36	+	-	No	Si	Cond		Si	Si	No	No	No	No
14	34	+	-	No	Si	Cond		Si	Si	No	No	No	No
15	31	+	-	No	Si	Cond		Si	Si	No	No	No	No
16	27	+	-	Si	No	No		Si	Si	Si	Si	No	No
17	43	-	-	Si	No	No		No	Si	Si	No	No	No
18	41	+	-	No	Si	AIN-3		No	Si	Si	No	No	No

VIH= Infección por Virus Inmunodeficiencia adquirida; Tx= Transplantado u otra inmunodepresión distinta a VIH; AP VPH= Antecedentes personales de tumores ano-genitales relacionados con el VPH; Tto Gine= Tratamientos ginecológicos previos; Cx R0= Extirpación completa de la lesión ; Recí-diva= Recidiva de la enfermedad; Re-Cx= Reintervención por la recidiva; Colgajo=colgajo para cubrir defectos en la cirugía;CNZ= Conización; HT= Histerectomía; VLV= Vulvectomía; M= muerte.



Fig. 3. Extirpación local de CA en paciente VIH+ (no cribado).

Entre los 5 varones inmunocompetentes 3 se biopsaron para a continuación remitir a quimio-radioT, al cuarto se le extirpó toda la lesión con cirugía local, falleciendo 30 meses después por enfermedad no tumoral (pertenecía al grupo de cribado). El otro paciente requirió una AAP laparoscópica tras recidiva tardía y precisó un colgajo de gracilis e injerto cutáneo para cubrir el defecto perineal, aunque falleció 22 meses después por enfermedad metastásica.

Un paciente inmunocomprometido (VIH) presentó persistencia tumoral tras radioterapia, por lo que se realizó una AAP; falleció tras superar el postoperatorio inmediato por un fallo multiorgánico secundario a una neumonía nosocomial agravada por su inmunodeficiencia. El resto de pacientes se encuentran asintomáticos y libres de enfermedad.

9 eran mujeres y entre ellas sólo había una paciente VIH que ya había sido tratada mediante una conización por un CIN-3. En la intervención se realizó exéresis de toda la lesión que se detectó mediante cribado. Las otras 8 eran inmunocompetentes y en 5 de ellas se realizó extirpación de toda la lesión, con cirugía local en 3 casos, en otro se realizó una AAP dado que en el Comité de

Tumores se contraindicó la radio-terapia (radioT) dado el bajo Índice de masa Corporal (IMC) de la paciente y la quinta paciente (con una conización previa por CINIII) recibió tratamiento neo-adyuvante y se realizó Resección Anterior Ultrabaja (RAuB) que mostró una respuesta histológica completa del carcinoma epidermoide. Sin embargo falleció 8 meses después por enfermedad metastásica hepática que no respondió a quimioterapia. Las tres mujeres restantes recibieron tratamiento con quimio-radioT con intención curativa (2) o paliativa (en un caso, que falleció durante el tratamiento). En resumen fallecieron 4 mujeres, la inmunodeprimida por VIH 18 meses después de nuestra intervención y tras otra posterior realizada por los ginecólogos, sin poder precisar si la progresión tumoral tuvo su origen a nivel ginecológico o ano-rectal; la que fue éxitus durante la radioT y la previamente conizada ya comentadas. El último caso fallecido fue 2 meses tras la resección local y ocurrió en el postoperatorio de una resección hepática de Metástasis hepáticas, que fue la forma de “debut” de la patología relacionada con el VPH.

. 4.4.2.5.-Seguimiento

La mediana de seguimiento de 121 pacientes de la cohorte (entre ellos 20 AIN-3 y 8 cánceres) fué de 32 meses (RIC 19-49) y entre los sometidos a cribado de 23,5 meses (RIC 15-37,5). En nuestro trabajo las recidivas detectadas en el seguimiento de la cohorte se muestran en la Tabla 9. En la tabla se describen los 13 casos incidentes de aparición de lesiones, en pacientes que al inicio del estudio no tenían lesiones relacionadas con el VPH. La recidiva de condilomas ocurrió en torno al 30% de los casos y fue más rara entre las DBG (6 casos y todos solucionados con terapias tópicas) (Tabla 9).

Tabla 9.- Descripción de las recidivas durante el seguimiento según la biopsia.

APLESION												
		No Biopsia		Condiloma		AIN-1		AIN-3		Cáncer		p
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	
Recidiva_seg	0	145	91,8	69	67,6	21	77,8	11	44	16	69,6	<0,001
	1	11	7,0	25	24,5	4	14,8	7	28	4	17,4	
	2	2	1,3	7	6,9	1	3,7	3	12	3	13,0	
	3	0	0,0	1	1,0	1	3,7	2	8	0	0,0	
	4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	8	0	0,0	

AP LESIÓN= resultado Anatomía Patológica de la lesión; N°= número; AIN-1= Displasia Anal de Bajo Grado; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; Recidivas durante el seguimiento= 0 (ninguna), 1= una recidiva, 2= recidiva en dos ocasiones; 3= recidiva en tres ocasiones; 4= recidiva en cuatro ocasiones.

Es decir, entre los varones con carcinoma fallecieron 4 pacientes por progresión de la enfermedad pese a haber requerido intervenciones agresivas y mutilantes (en algunos casos se realizaron colgajos miocutáneos de gracilis o glúteos para cubrir los defectos perineales) y otro por enfermedad no relacionada con el VPH. También la mortalidad entre las mujeres con carcinomas fue llamativa con tres casos relacionados con la progresión tumoral o en relación con el tratamiento.

Se extirparon la lesiones completamente mediante cirugía en el 88,8% de los AIN-1 (en el resto se realizó en un segundo tiempo para evitar secuelas funcionales tras la cicatrización) y en el 92% (23 casos) de los AIN-3. Sin embargo cuando las muestras demostraron un carcinoma invasor sólo en 12 pacientes (52,1%) se completó la exéresis total de la lesión ($p<0,001$), aunque en algunos casos el cribado permitió el diagnóstico precoz de lesiones menores a 2 cm y así se pudo evitar la AAP y/o la quimio- radioT en 5 casos.

4.5.-Análisis logístico

En la Tabla 10 se muestra el modelo logístico multivariable de los factores relacionados con la frecuencia de lesiones displásicas de AG o carcinomas. Como factor protector identificamos el cribado, el género varón (11% menos de frecuencia relativa de displasia de AG o carcinoma) y el haber padecido alguna ETS previa; mientras que como factores relacionados con una mayor frecuencia de lesiones AG encontramos la edad, la ADVP, los antecedentes de AIN-3 (OR 9,27; $p<0,001$), la relaciones sexuales anales y el no usar o no en todas las relaciones el preservativo como medida de prevención.

En el modelo final las variables independientemente asociadas con la frecuencia de lesiones de AG fueron el cribado como factor protector y la edad y los antecedentes de AIN-3 como factores de mayor frecuencia. Por cada año de edad se incrementa de forma relativa la frecuencia de lesiones malignas en un 4% (Tabla 10).

Tabla 10. Modelo de regresión logística de los factores asociados a lesiones de AG.

		P	Odds ratio	IC95%	
Modelo completo	Edad (años)	0,020	1,04	1,01	1,08
	Cribado(si/no)	0,010	0,32	0,14	0,76
	Sexo (Hombre/Mujer)	0,816	0,89	0,34	2,32
	ADVP (Si/no)	0,060	4,43	0,94	20,94
	Nº ETS	0,398	0,79	0,46	1,36
	AIN-3(Si/no)	0,000	9,27	2,88	29,80
	RECEPTOR ANAL (Si/No)	0,624	1,33	0,43	4,08
	CONDON	0,452			
	Si		1		
	No (No/si)	0,208	2,88	0,55	14,99
	No siempre	0,376	1,76	0,50	6,12
Modelo final	Edad (años)	0,003	1,05	1,02	1,09
	Cribado(si/no)	0,003	0,28	0,12	0,64
	AIN-3(Si/no)	0,000	9,76	3,30	28,88

ADVP= Adicto a Drogas Vía Parenteral; AIN-3= Displasia Anal de Alto Grado; NºETS= número de ETS padecidas a lo largo de la vida.

5.-DISCUSIÓN:

El cáncer anal (CA), entidad causada por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) es un cáncer poco frecuente en la población general, pero se ha convertido en uno de los cánceres no defintorios de Sida más emergente en los países occidentales. Diferentes trabajos han destacado que este tumor llega a ser un problema de Salud Pública entre la población de riesgo con una incidencia en ocasiones superior a la que existía en otras muchas enfermedades malignas en las que se han establecido perfectamente las campañas de cribado (Cáncer de cérvix, colon...).

En nuestra cohorte hemos encontrado una frecuencia preocupante de lesiones malignas anales y de sus lesiones precursoras (14,4%), aunque no podemos comparar con un grupo control dado que el estudio se ha centrado o bien en el cribado o bien en lesiones relacionadas con el VPH. No hemos incluido pacientes sanos como control dada la baja probabilidad de encontrar lesiones en ellos y para evitarles las molestias que las exploraciones conllevan. Tampoco el cribado ha incluido a todos los pacientes de riesgo por lo que no podemos extrapolar para el cálculo de la incidencia real. Como sujetos de riesgo, al igual que en la literatura, [96] se han incluido a los VIH, a los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres: HSH, a aquellas mujeres con antecedentes de neoplasias genitales relacionadas con el VPH, a pacientes que hayan padecido condilomas y a inmunodeprimidos tras transplante de órganos sólidos o por otros motivos.

En la mayor parte de nuestra población identificamos también estos factores de riesgo de padecer CA o sus lesiones precursoras, con significación estadística en muchos de ellos y sólo de forma puntual, y en pacientes añosos, no se cumple al menos uno de estos criterios de riesgo para infección por el VPH. En casi todos los pacientes que tuvieron AIN-3 se identificó al menos un genotipo de AR (22 de 24 casos estudiados) y en 3 ocasiones se únicamente se detectó el genotipo 16, siendo más frecuente que se acompañara de múltiples genotipos de AR (aunque en 7 pacientes entre ellos no estaba el VPH de genotipo 16). Cuando hemos analizado la implicación del VPH en los 19 pacientes con CA a los que se realizó genotipado del VPH por PCR, encontramos algún genotipo de AR en 15 pacientes (en la mayoría por el genotipo 16, acompañado o no de otros genotipos de AR) y en un caso sólo se identificó un VPH-BR (genotipo 6). En tres casos la amplificación dio negativa: un caso era un paciente de 44 años con otros factores asociados de riesgo para CA (VIH, CA previo radiado, sexo anal), pero los otros dos fueron un varón de 76 años y una mujer de 84 que no habían mantenido relaciones sexuales anales (aunque el paciente había sido tratado 15 años antes con cirugía local y radioterapia por otro CA). Estos genotipos de AR de nuestra serie, están en consonancia con el único trabajo publicado (por el CoRIS-HPV Study Group, con el que colaboramos activamente) sobre una cohorte española de pacientes VIH+ HSH en la que la prevalencia anal de VPH era muy elevada -AR (83% VPH-AR y 72.7% VPH-BR), siendo el genotipo 16 el más frecuente [97, 98].

Es destacable en esta Tesis que el número de sujetos es elevado y han sido todos ellos valorados y controlados por un mismo cirujano. Esto ha permitido

mantener una uniformidad en todo el proceso y que sea una persona la que realiza todas las modalidades terapéuticas, salvo la quimio-radioterapia, en la serie. Incluye la toma de la citología y la realización de la AAR, la terapia tópica (láser utilizado conjuntamente en mujeres con los ginecólogos, Infrarrojos) y la resección quirúrgica local o ampliada mediante AAP (vía laparoscópica o no) con o sin colgajos plásticos. Esto mismo ha ocurrido con el seguimiento de la serie y la inclusión de los pacientes en la base de datos.

Respecto al objetivo principal, analizar la efectividad del cribado en la detección precoz de lesiones precursoras de CA, podemos contestar que nuestros resultados apoyan este punto. Además de haber diagnosticado y tratado 20 lesiones relacionadas con el VPH entre los 154 que se estudiaron dentro del protocolo de cribado, la puesta en marcha del programa ha permitido detectar y tratar, en muchos casos precozmente, lesiones neoplásicas de diferentes grados relacionadas con el VPH. De esta forma, muchos de nuestros pacientes con lesiones de AG han podido recibir tratamientos más conservadores que si los pacientes no se hubieran seguido en nuestra Unidad. Cuando vemos el análisis multivariable identificamos el cribado como un factor protector frente a las lesiones de AG y carcinomas ($p=0,010$, Odds ratio 0,32, IC 95% 0, 14) y se mantiene cuando analizamos el modelo univariable ($P=0,003$, Odds ratio 0,28, IC 95% 0,12). Es decir, que cuando aplicamos nuestro programa de cribado es un 72% más frecuente no diagnosticar lesiones malignas.

Este punto es controvertido y las diferentes guías clínicas que tratan este asunto no tienen una actitud unánime respecto a la utilidad del cribado anal como ya hemos comentado, sin embargo estos resultados nos animan a seguir confiando

en nuestro Programa de cribado como medio para detectar precozmente las lesiones preneoplásicas anales. De todas formas creemos que nuestro trabajo puede ayudar a contestar acerca de la validación de estos programas que se plantea en la literatura. El cribado anal de rutina aún no está recomendado internacionalmente y no existen estudios clínicos randomizados para validar la efectividad de cualquier tipo de cribado para el cáncer anal, aunque parece que hacerlo entre la población de riesgo sería beneficioso. Palefsky afirma que lo mínimo que debemos ofrecer a los sujetos de riesgo es la realización de un tacto rectal anual para detectar lo antes posible CA, que es una exploración barata y que no suele utilizarse de rutina para valorar a estos pacientes. De todas formas recomienda basarse en la citología, siempre que haya la posibilidad de remitir a todos los pacientes en los que se detecte una alteración citológica a un centro donde le realicen una AAR [45].

De hecho muchos estudios afirman que la citología sin AAR podría infravalorar la verdadera prevalencia o incidencia de AIN.

En nuestro trabajo sólo hemos biopsiado lesiones con hallazgos marcados (cambios < con citología alterada o cambios >) en la AAR, dado que muchas alteraciones en la captación del ácido acético se pueden explicar por procesos de regeneración del epitelio anal tras traumatismos mecánicos sobre la mucosa anal que con frecuencia estimula la reparación tisular con la formación de nuevas zonas de transformación e hiperplasia/metaplasia epitelial, produciendo un aumento de las áreas aceto-blancas, que aunque no tengan ningún valor clínico, si puede favorecer la infección por el VPH [99]. Como esperábamos la proporción de AAR normales fue mayor en el grupo de cribado, dado que la existencia de lesiones implica que la infección por VPH es persistente y en muchas ocasiones

más virulenta, en relación al equilibrio entre el huésped y los factores asociados a la acción viral. Así se detectaron más cambios mayores, sugerentes de AIN-3, en el grupo con lesiones. Sin embargo encontramos en los AIN-1 correlación entre las lesiones sospechosas biopsiadas como cambios < o > en 13 de 14 casos, aunque en 9 ocasiones los hallazgos no sospechosos en la AAR tenían un AIN-1 asociado. Consideramos más importantes los hallazgos de las AIN-3 en las AAR, encontrando 7 lesiones sospechosas biopsiadas como AIN-3 y 4 en las que los cambios < o > correspondieron a inflamación o AIN-1 en pacientes que tenían displasias de alto grado asociadas a nivel perianal. En un caso de los 11 donde la AAR no era sospechosa se biopsió una lesión con AIN-3.

Este año un trabajo ha analizado mediante AAR una población de más de 300 mujeres brasileñas con antecedentes de neoplasias cervicales, encontrando que en más de 200 existían alteraciones en la AAR, y aunque en el 59% (n191) eran cambios acetoblanco, en 21 de estas mujeres asintomáticas los hallazgos mostraron una displasia de Bajo o Alto Grado [100]. Este artículo de Heracloa propone sistematizar los hallazgos en la AAR para disminuir la subjetividad de los hallazgos, apoyándose en la comparación con la histología y estandariza los hallazgos de la AAR clasificando las lesiones anales en dos grupos: el grupo A incluye las lesiones sugerentes de metaplasia y/o infección por HPV, que muestra zonas débilmente aceto-blancas y lisas, con márgenes irregulares, sin alteración de capilares submucosos y la tinción con Lugol negativa o con captación parcial del Iodo; el grupo B incluye las lesiones sugerentes de AIN, que muestra zonas con tinción aceto-blancas moderadas o densas, elevadas, con márgenes regulares, con alteraciones groseras de capilares submucosos y la tinción con Lugol negativa. Este artículo corrobora nuestra forma de interpretar las AAR y la no biopsia de las

áreas aceto-blancas no sospechosas, salvo que exista una lesión condilomatosa asociada.

Llama la atención que aunque el presentar o haber presentado lesiones condilomatosas se asocia clásicamente a mayor riesgo de patología maligna relacionada con el VPH [52], en nuestra serie el riesgo de presentar una lesión de este tipo se relaciona con más frecuencia con la no existencia de condilomas asociados. Ésto lo explicamos por la idiosincrasia de nuestra Consulta de Coloproctología, a la que nos remiten a muchos pacientes con lesiones sospechosas de malignidad para confirmar el diagnóstico y decidir el plan terapéutico sin que éstos presenten condilomas o pasen por el programa de cribado.

En el análisis de nuestra cohorte encontramos que casi la mitad (158) de los pacientes no presentaron condilomas y no requirieron biopsia de ninguna lesión, y lógicamente fue más frecuente entre los que se estudiaron por cribado (87,0%, n 134 y 13,3% n24 respectivamente; $p<0,001$). Aún así destacamos que el cribado no sirve sólo para detectar lesiones malignas, si no que además en 9 pacientes nos ha permitido detectar y tratar condilomas, lo que influye, además de en el control de la enfermedad y su posible progresión a lesiones displásicas [10, 101], en una disminución de la diseminación de la infección del VPH a otros contactos sexuales actuales o futuros. Este punto lo destacó en su trabajo el grupo de Moscicki, en el que se informa de una probabilidad de transmisión del VPH entre contactos sexuales de 0.05–0.28 de hombre a mujer y de 0.19–0.81 de mujer

a hombre respectivamente [102]. Obviamente al tratar las lesiones y eliminar éstas, el riesgo de transmisión va a disminuir entre la población.

También destacó el porcentaje de carcinomas sin condilomas asociados, que fue mayor que en el resto de la lesiones biopsiadas, ya fueran benignas o no ($p<0.001$). Este hecho puede deberse en parte a que un mayor número de pacientes negaban relaciones anales en este grupo [15], lo cuál explicaría en parte que no aparecieran verrugas al disminuir la vía de entrada del VPH. Sin embargo está perfectamente definida la posibilidad de infección del canal anal y región perineal sin que haya habido penetración anal. Esto también se defiende en numerosos artículos que hablan de la transmisión del VPH entre parejas heterosexuales sin sexo anal y la posibilidad de inoculación del virus a través de los dedos e incluso fómites [103, 104, 105].

Entre nuestros pacientes con carcinoma que negaban el sexo anal, se identificó en dos casos, mediante PCR, la existencia en el genoma de las células tumorales de VPH-AR (genotipo 16 en ambos), mientras que en otros dos este estudio fue negativo, correspondiendo a pacientes por encima de los 75 años. El otro motivo que explicaría la menor aparición de condilomas en relación al CA es que casi la mitad de la cohorte se trató por lesiones condilomatosas y no se comparó con casos control libres de enfermedad relacionada con el VPH.

Como ya hemos dicho las relaciones sexuales anales aparecen en nuestra cohorte como un factor relacionado con la frecuencia para lesiones por VPH. Casi la totalidad de los pacientes con displasia leve reconocieron relaciones anales. Sin embargo este porcentaje disminuyó para los que presentaron condilomas (en torno al 74%), carcinomas (75%) y AIN-3 (68%). Un trabajo clásico identificó que el 28% de pacientes con CA tenían antecedentes de verrugas genitales, comparado

con solo el 1-2% de los controles y en los HSH el RR se incrementaba 33 veces con respecto a los que no habían mantenido relaciones anales. También el tabaco resultó un factor de riesgo en hombres y mujeres (Riesgo Relativo: RR 9.4 and 7.7, respectivamente, comparado con la población no fumadora); relacionándose en nuestra serie el tabaco con una mayor frecuencia en la toma de biopsias, sobre todo de condilomas y displasias leves, aunque no se asocia claramente con lesiones. Dailing en el NEJM y otros autores si hablan de la influencia del tabaco en la carcinogénesis relacionada con el VPH [52, 62].

Otros factores que hemos identificado nosotros, al igual que en la literatura, es el mantener relaciones anales sin protección con preservativo. De todas formas debemos transmitir a nuestros pacientes que las zonas que no quedan cubiertas por el látex y los tocamientos previos durante el acto sexual pueden ser suficientes para transmitir el VPH.

Otro hábito tóxico que ha mostrado influencia en la aparición de displasia de AG o carcinomas fué el haber sido ADVP, ya que en estos pacientes la existencia de infecciones virales concomitantes (VIH, hepatitis...) y su estilo de vida: visitas médicas más erráticas y conductas sexuales de mayor riesgo (promiscuidad, prostitución...) favorecen la entrada y persistencia de la infección por VPH.

Una vez que se ha establecido la inmunodeficiencia por el VIH la aparición de lesiones displásicas es mayor. Se sabe que ambos virus pueden convivir e incluso podría existir un efecto sinérgico que favorecería la integración del VPH en las células anales del huésped. También el efecto del TARGA ha hecho aumentar las expectativas de vida de la población VIH, que ya no muere

por infecciones oportunistas o por tumores defintorios de SIDA, lo que favorece la acción carcinogénica del VPH sobre la mucosa del ano durante más años, lo que aumenta exponencialmente el riesgo de presentar CA o sus lesiones precursoras. Así nuestros pacientes VIH+ tuvieron menos condilomas que lesiones de otro tipo, mientras que los inmunocompetentes tenían más condilomas que aquellos que se exploraron sin precisar toma de biopsia o displasias de AG.

El grupo de transplantados también tuvo más condilomas que otras lesiones o exploraciones normales. En nuestra serie sólo identificamos una mujer de 55 años con una DAG, pero en ella concurría como factor asociado, además de la inmunosupresión por un transplante renal, un antecedente de intervención ginecológica por CIN-3 y VIN-3. Un artículo de Patel [106]. encontró una prevalencia de infección por VPH anal en el 21% de los casos de hombres y mujeres transplantadas, con una edad media de 58,1 años.

El 61,4% (n97) de los pacientes a los que no se tomó biopsia habían presentado al menos una ETS previa ($p=0,024$), quizás sea porque estos sujetos están más sensibilizados con las ETS y son más proclives a hacerse seguimientos y además están más pendientes de los síntomas de la región genital. Este factor está descrito en la literatura como factor de riesgo para las neoplasias anales [52].

En nuestra cohorte hemos encontrado una tasa preocupante del 14,4% de lesiones con DAG o más agresivas, y aunque como ya hemos comentado puede existir un sesgo por ser una Unidad de referencia del VPH y algunos CA eran remitidos para el manejo de los mismos, la detección de varias neoplasias durante el cribado, son suficientes para alertarnos de la necesidad de buscar esta patología mediante programas de prevención.

En nuestra serie hemos detectado que las lesiones precursoras de CA tienen una alta prevalencia entre nuestros pacientes. Aunque no se trata de un estudio poblacional si tenemos un corte transversal de pacientes con riesgo para CA remitidos a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía, el cuál está muy concienciado de la importancia del cribado de las neoplasias anales relacionadas con el VPH en las poblaciones de riesgo.

A pesar de la falta de estudios que demuestren que el cribado anal reduce la mortalidad por cáncer anal, es fácil comprender que la detección y el tratamiento precoces de las lesiones displásicas de alto grado evitarán la progresión al CA. En nuestra serie se han detectado 27 AIN-1 que en todos los casos se han solucionado con tratamiento local, impidiendo se esta forma su progresión a lesiones de AG. Aunque está descrita la regresión espontánea de estas lesiones, creemos que la secuencia natural hacia displasias de Alto Grado (AG) y CA está claramente establecida como para defender la observación de las mismas. En cambio Palefsky propone su extirpación sólo si producen síntomas o por motivos estéticos.

La Asociación de Gran Bretaña de Colo-Proctología defiende que la progresión del AIN hacia el CA se parece más a la historia natural conocida de las lesiones vulvares (VIN), en torno al 10% de las cuáles van a sufrir una malignización en un plazo de 5 años [37]. Una cohorte de 346 HIV + y 262 VIH- HSH o bisexuales tuvo una incidencia de HSIL a los 2 años del 20 y 8% respectivamente [107].

Cuando analizamos los pacientes con DAG (25) encontramos que en 7 de los 154 a los que hicimos AAR de cribado se diagnosticaron y trataron estas lesiones, de forma que en una intervención (salvo en un caso que precisó nueva cirugía para completar la exéresis de las lesiones) se eliminó la displasia, sin que se haya producido ningún caso de morbilidad importante asociada (estenosis o incontinencia anal persistente) a estas intervenciones.

Entre las mujeres ninguna se estudió como cribado. Una de ellas había sido hysterectomizada por un carcinoma de cuello uterino y había sido radiada previamente por un carcinoma anal, falleciendo a los 18 meses de la extirpación de una recidiva local, aunque no había acudido a la Consulta para su seguimiento. Otras dos mujeres inmunodeprimidas tuvieron recidiva local que se ha controlado con nuevas reintervenciones, aunque en el caso de la mujer con la aplasia medular se hizo tratamiento con radioT debido a frecuencia con que recurrían las lesiones, a nivel anal y genital, pese a múltiples cirugías y tratamientos tópicos (Imiquimod, Cidofovir...). Éste ha sido el único caso en el que después de las diferentes terapias la paciente presentó una incontinencia anal que limitaba moderadamente su calidad de vida. De las 18 DAG entre los varones, solo hubo 2 recidivas y se trataron ambas con Imiquimod, pero uno de los dos requirió una nueva extirpación local de la lesión por persistencia de la misma a pesar del inmunomodulador. Entre los pacientes no se evidenció ninguna morbilidad o secuela importante.

En nuestro trabajo las recidivas detectadas en el seguimiento de la cohorte se muestran en la Tabla 9. Nuestra serie muestra 13 casos incidentes, en los que aparecieron lesiones en pacientes que al inicio del estudio no tenían alteraciones relacionadas con el VPH.

La recidiva de condilomas ocurrió en torno al 30% de los casos y fue más rara entre las DBG (6 casos y todos solucionados con terapias tópicas). Es interesante analizar los casos de recidiva de AIN-3, que aunque alcanza el 56% de la serie y en dos casos se produjo hasta en cuatro ocasiones; solamente en 6 de los casos la recidiva fue un AIN-3 histológicamente, tratándose el resto de lesiones condilomatosas que se extirparon o trataron con IR o terapias tópicas. En un varón VIH+ que consta en la Tabla como recidiva en más de una ocasión (una de las veces fue otro AIN-3), en la última lesión sospechosa, que se trató mediante IR, la biopsia únicamente mostró inflamación. Si que se han mantenido en dos casos las lesiones AIN-3 recidivantes, en la mujer con aplasia medular ya comentada previamente y en un varón VIH+, exADVP y bastante errático en sus revisiones por falta de adherencia al seguimiento. El único caso de mortalidad por progresión de la enfermedad aconteció en una mujer que no acudió a las revisiones.

Estos resultados inicialmente son parejos a los de la literatura, pero el hecho que la mayoría de las recidivas fueran benignas contrasta con los trabajos de Chang (56% recidiva de AIN-3) o de Brown, en el que trató 34 AIN-3 con resección local y comunicó una tasa del 56% de márgenes afectos y una recurrencia del 63% a los 12 meses. Además el primer grupo presentó en 2002 su serie de extirpación de áreas de AIN-3 guiada por AAR; de 37 pacientes, destacan un dolor anal incontrolable durante unas 3 semanas en la mitad de los casos, aunque no informaron de ningún caso de estenosis, incontinencia o sangrado importante [47]; junto con un 79% de recidivas entre los VIH+ (23 de 29) a los 12 meses. En nuestra serie, aunque no se entregó a los pacientes intervenidos una escala visual analógica para la medición del dolor, casi todos los pacientes refirieron molestias durante los primeros 7-10 días, pero en todos los casos fue leve o moderado y se manejaron de forma ambulatoria con analgesia vía oral. Entre todos los pacientes se han registrados dos casos de estenosis anal, ambos tras escisiones amplias de lesiones intra-anales, que sólo en el caso de un varón requirió dilatación instrumental en quirófano en 2009, quedando asintomático desde entonces. También se han identificado 4 sangrados postoperatorios, dos autolimitados (un paciente estaba anticoagulado por una prótesis cardíaca) y en dos tuvo que hacerse hemostasia en quirófano (aunque en uno de ellos se realizó hemorroidectomía

simultánea a la extirpación de las lesiones por VPH y fue un pedículo hemorroidal el origen del sangrado).

Ante la falta de trabajos de calidad comparando la eficacia de los diferentes tipos de tratamiento para el AIN-3, la elección de la ablación se basará en la disponibilidad del equipamiento y en el entrenamiento y confortabilidad del facultativo en el manejo quirúrgico de la región ano-rectal [94].

Como afirma Palefsky, en una reciente Carta al Editor del Disease Colon and Rectum, para poder basarnos en la evidencia científica sobre la mejor actitud ante un AIN-3, debemos esperar los resultados de un gran ensayo controlado y randomizado, que acaba de ponerse en marcha: ANCHOR (ANal Cancer/HSIL Outcomes Research), y que ha sido diseñado para comparar en más de 5000 VIH+ con AIN-3 la intervención terapéutica frente a la monitorización exhaustiva sin tratamiento de los AIN-3 [101].

Por eso nosotros nos basamos en la ablación quirúrgica, pero también utilizamos como tratamiento o para control de las recidivas los inmunomoduladores o los IR según las características de las lesiones.

Entre los 23 carcinomas hubo 7 recidivas, pero de ellas sólo 3 fueron locales (un varón con resección local previa, al que de nuevo se extirpó localmente el tumor y sigue bien 6 años después, con la función esfinteriana conservada) y el resto a distancia: hepática, ganglios inguinales o implantes peritoneales.

Sin embargo debemos seguir insistiendo en la importancia de detectar las lesiones mediante el cribado, dado que en nuestra serie detectamos y

tratamos 2 AIN-1, 7 AIN-3 y 2 CA antes de que se hicieran evidentes por la clínica. Todos estos pacientes se pudieron tratar minimizando su progresión y la necesidad de tratamientos agresivos (radioT o AAP). El caso de mortalidad relacionada con DAG lo achacamos a la falta de seguimiento de la paciente que no acudió a las revisiones programadas.

Palefsky refiere que, de manera análoga a lo que ocurre en el cribado cervical en las mujeres, la citología anal combinada con la AAR y la biopsia de lesiones sospechosas dirigida por la AAR identifica las AIN-3 y CA; y esto también va a permitir tratar las DAG con el objetivo de prevenir el CA invasivo y así reducir su morbilidad y mortalidad [96].

Sin embargo entre los pacientes de nuestra serie con DAG destaca que en sólo 2 de los 12 varones VIH + con alto riesgo para CA se diagnosticaron las lesiones antes de que éstas dieran síntomas, mientras que en los inmunocompetentes se estudiaron como cribado en casi todos los casos (5/6). En ninguna de las mujeres se detectó la DAG como cribado, a pesar de que la mayoría tenían antecedentes de neoplasias genitales y alguna estaba inmuno-deprimidas. Aquí detectamos un problema, ya que deberíamos implementar la detección de la displasia antes de que aparecieran lesiones macroscópicas y muestra que durante el estudio, sobre todo inicialmente, ni algunos médicos ni los propios pacientes eran conscientes de la necesidad de la prevención.

Con el paso del tiempo hemos ido reclutando cada vez más sujetos sanos en riesgo de infección por VPH, gracias a la concienciación y a la difusión de la Consulta de VPH; sin embargo en nuestra serie hemos detectado más lesiones con DAG en pacientes inmunocompetentes gracias al cribado que en pacientes VPH, quizás por estar estos sujetos más “institucionalizados”: visitas médicas regulares y tratamientos crónicos con antiretrovirales, lo que dificulta que acudan con más facilidad a la Consulta. Por tanto debemos insistir y fortalecer la derivación de pacientes en riesgo de CA desde las diferentes especialidades implicadas en su manejo (ginecólogos, internistas, dermatólogos...).

Uno de los Objetivos secundarios de esta Tesis era poner en marcha una Consulta específica y de Alto Rendimiento con el objetivo de manejar la patología anal relacionada con el VPH y ofrecer a la población de riesgo el cribado del CA. Nuestra experiencia inicial como proctólogos nos animó a implicarnos en este Proyecto.

En el contexto actual de Sanidad Pública, con la racionalización y los recortes que se han impuesto en nuestro medio en busca de la eficiencia, es primordial la búsqueda de recursos externos para sufragar el coste de nuevos recursos e innovaciones tecnológicas que ayuden a mejorar el manejo de la población a nuestro cargo. Junto con los medios

que puso a nuestro servicio el Hospital Clínico, gracias a la implicación de los coordinadores de Unidad, Jefes de Servicio y Gerentes, debemos buscar financiación externa para la compra de aparatajes innovadores, materiales fungibles y reactivos de laboratorio; para en el seno de Proyectos de Investigación bien diseñados, poder demostrar su beneficio en la detección precoz de las lesiones premalignas, que luego se pueda aplicar sobre la población de riesgo. De esta forma buscamos en estos estudios realizar una Medicina Traslacional con la que poder aplicar medios más novedosos que implementen la prevención del CA en la población de riesgo: AAR, determinación VPH, marcadores bio-moleculares de riesgo. Así hemos podido colaborar con diferentes instituciones: Clínica Sandoval, Hospital Ramón y Cajal o La Paz en promover la creación de nuevas Unidades de cribado anal y crear circuitos de flujo para valorar a pacientes de riesgo.

Gracias a Becas de Investigación concedidas por la Fundación de Investigación Mutua Madrileña pudimos adquirir un colposcopio de Alta Resolución con el que realizar el programa de cribado para la detección precoz de las lesiones precursoras del CA: Neoplasias Intraepiteliales Anales (AIN).

Al principio del 2012 se abrió la Consulta de Alto Rendimiento (que disminuye al máximo el número de visitas necesarias para el cribado) específica para el VPH en el Hospital Clínico, con una periodicidad semanal y que incluía tanto la valoración y anamnesis de pacientes nuevos, la visita para informar de los resultados de las muestras obtenidas o tratamientos realizados y la realización de AAR en la sala de exploraciones y curas por el mismo cirujano. A mediados de 2015, y dada la demanda que ha tenido la Consulta, se ha habilitado una nueva Consulta de similares características que está conducida por una cirujana de la Unidad de Colo-proctologa joven que ha sido formada y es supervisada por el Investigador principal.

También ha sido importante la transmisión a diferentes ámbitos científicos de la importancia y necesidad del cribado, mediante charlas y ponencias defendidas en numerosos cursos y Congresos: XIII edición Magister sobre SIDA Y Hepatitis de la UCM (octubre 2013), Cursos de Formación Básica sobre Infecciones de Transmisión Sexual (ITS: Gregorio Marañón Noviembre 2013, Clínico San Carlos Junio de 2014, Valencia marzo 2014 y Junio 2015, Getafe Octubre 2015), XXIII Jornadas Internacionales de Coloproctología. Baiona. “Enfermedades de Transmisión Sexual” (febrero de 2015), II Jornada de infección por VPH: una afección de abordaje multidisciplinar (Infanta Leonor abril de 2015), XIX Reunión Nacional de la Fundación de la Asociación

Española de Coloproctología. “Condilomas y Neoplasia intraepitelial anal: Papel de la anoscopia de alta resolución” (Valencia mayo de 2015) y participaré en una mesa sobre Neoplasia Anal Intraepitelial con la ponencia “Opciones de tratamiento disponibles para la AIN” en las prestigiosas XXIV Jornadas Internacionales de Coloproctología cuya sede será el Parador Nacional de Baiona la Real (febrero de 2016).

También en 2015 se ha puesto en marcha un grupo multidisciplinario para el cribado de la población de riesgo para cáncer anal. Se incluye a pacientes homosexuales, heterosexuales con relaciones anales, inmunodeprimidos (VIH, transplantados...), mujeres con displasias y/o tumores relacionados con el VPH previos. En dicho grupo se incluyen especialistas de nuestra Unidad, Ginecólogos, Dermatólogos, internistas de la Unidad de VIH, Histopatólogos, Citólogos, etc. Se ha establecido una vía de acceso a la Consulta de forma coordinada entre los diferentes especialistas para la realización de las entrevistas, exploraciones y maniobras diagnóstico-terapéuticas requeridas. Este tipo de iniciativas es interesante porque numerosos trabajos recientes reclaman la necesidad de un estudio integral en que se pueda valorar en un mismo sujeto diferentes regiones geográficas que se pueden afectar por el VPH (genitales femeninos y masculinos, ano y orofaringe) y así avanzar en el conocimiento de la historia natural del virus en diferentes órganos de hombres y mujeres [12].

Hasta ahora en nuestra Unidad se había realizado el seguimiento de pacientes remitidos para tratamiento de lesiones aparentemente benignas provocadas por el VPH, y aún así se detectó un número alarmante de lesiones tipo displasia severa e incluso de cáncer anal.

Destacamos que somos uno de los Centros de referencia para la realización de AAR y tratamiento de los pacientes remitidos desde la Cohorte de la Red de Investigación de SIDA (CoRIS), CoRIS-VPH: un proyecto financiado por el FIS cuyo objetivo era estimar la prevalencia y las tasas de incidencia, aclaramiento y progresión clínica de las infecciones por el VPH en los hombres y mujeres VIH positivos. CoRIS-VPH ha reclutado aproximadamente 300 personas al año reclutados en 8 centros de 4 Comunidades Autónomas en seguimiento, en los que la prevalencia de infección fue del 87%, siendo del 77% la prevalencia de infecciones múltiples [97]. La prevalencia de AIN-1 detectadas por citología líquida anal es del 49% y del 7,6% la de AG. Parte de estos pacientes fueron enviados a nuestra Consulta para repetir la citología y hacer la AAR.

Un aspecto esencial del proyecto ha sido garantizar a los sujetos del estudio el mejor consejo y tratamiento posible de sus lesiones anales. Para ello, en junio del 2009 participamos en un curso enmarcado en la línea de docencia de la Red de Investigación en SIDA (RD 06/006), impartido por el Dr. Gal Mayer, director médico del Callen-Lorde Community Health Center de Nueva York, uno de los expertos mundiales en el diagnóstico y tratamiento de NIA-AG mediante AAR y coagulación con IR. Asimismo, hemos tenido en cuenta aspectos relativos a las necesidades, conocimientos y demandas de los pacientes afectados, de forma que tuvimos en cuenta la opinión de este colectivo a través de uno de los miembros de una ONG (Colectivo de Lesbianas, Gays, Transexuales y Bisexuales de Madrid-COGAM-) para entender la aceptabilidad de la AAR por parte de los HSH VIH positivos.

6.-CONCLUSIONES.

1. El cribado cumplió como factor protector para la detección precoz de lesiones anales de alto grado.
2. Los factores asociados a una mayor frecuencia de DAG fueron los antecedentes personales de neoplasias relacionadas con el VPH : cáncer de cérvix, CIN-3 AIN-3 y VIN-3.
3. El cribado permitió detectar lesiones displásicas en su fase asintomática y favoreció un tratamiento conservador de las mismas.
4. La detección de las Displasia de Altos Grados, antes de que se vuelvan invasivas, permitió un tratamiento local de las lesiones y un buen control de la displasia.
5. Tras el tratamiento de las lesiones relacionadas con el VPH debe mantenerse un seguimiento periódico de los pacientes, por el riesgo de aparición de nuevas lesiones o de la progresión de la enfermedad.

6. El tratamiento agresivo de los carcinomas invasores no está exento de recidivas tumorales, potencialmente letales.
7. Del estudio de los datos obtenidos planteamos que las Consultas específicas para el cribado podrían ser un instrumento útil y necesario para la detección de lesiones precursoras de Cáncer Anal.

7.- BIBLIOGRAFÍA.

[1]. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB and Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3): 218–226.

[2]. Kirby T. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet* 2013; 381:101.

[3]. Cassel JA. Sexual behaviour. *Medicine* 2010; 38: 220–222.

[4]. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(Suppl 1):S16-S24.

[5]. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 4: 470.
Review

[6]. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813-819.

[7]. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-

negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(4): 314–319.

[8].Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C.. Cancer in a population-based cohort of men and women in registered homosexual partnerships. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 966-72.

[9]. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007;90:1–636.

[10].Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:52-6.

[11]Spence AR, Franco EL, Ferenczy A. The role of human papillomavirus in cancer: evidence to date. *Am J Cancer* 2005; 4: 49-64.

[12]. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL, et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int. J. Cancer* 2014; 00: 1–9.

- [13]. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(1):106–20.
- [14]. Sirera G, Videla S, Herranz P. Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana/SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (2); 40-47.
- [15]. Weaver BA1, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2004; 189(4): 677-685.
- [16]. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:919.
- [17]. Virat J, HueberD, Meskens C, Costil V, Karsenti P, Pelletier S, et al. Interet du despistage systématique des lesions condylomateuses infracliniques au niveau de l’anus. *Nouv Dermatol* 1989; 8:260.
- [18]. Olmos Acebes, L. Características clínicas y diagnóstico de las infecciones externas masculinas por VPH. Documento de Consenso. Infección externa por VPH. *Ed. Momento Médico* 2010: 31-54.
- [19]. Buschke A, Loewenstein L. Uber carcinomahnliche condiloma acuminata. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 1726..

- [20]. Prasad M L, Abcarian H. Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 191-97
- [21]. Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, Garland S, Marks R. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Australia J Dermatol* 2003;44:169-173.
- [22]. Strand A, Brinkeborn R-N, Siboulet A: Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compares with solution. *Genitourin Med* 1995; 7: 387-90.
- [23]. Cerdán Miguel F J. Condilomas acuminados anales. *Colo-proctology* 1995; vol 11 (5): 145- 149
- [24]. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
- [25]. Ballesteros Martín J. Prevención y tratamiento de la infección por VPH. Documento de Consenso. Infección externa por VPH. *Ed. Momento Médico* 2010: 63-72.
- [26]. Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database System Rev.* 2010

- [27]. Tobian A.A, Brady, Quinn TC. Male circumcision for the prevention of acquisition and transmission of sexually transmitted infections: the case for neonatal circumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:78-84.
- [28]. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-11.
- [29]. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Benign anal lesions, inflammatory bowel disease and risk for high-risk human papillomavirus-positive and negative anal carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 78:1534-8.
- [30]. Melbye M, Sprogel P. Aethiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338: 657-659.
- [31]. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human-papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis: *Int J Cancer* 2009; 124: 1626-1636.
- [32]. Haboubi N. Anal cancer; do we all have common treatment strategy? *Colorectal Disease* 2009; 11(9):891-2.

- [33]. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, et al. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2070–6.
- [34]. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal Cancers among HIV-Infected Persons: HAART Is Not Slowing Rising Incidence. *AIDS*. 2010 20; 24(4): 535–543.
- [35]. Hoots BE, Palefsky JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375-83.
- [36]. Solomon D1, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114. Bethesda System 2001 Terminology: National Cancer Institute. Available from: <<http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>>
- [37]. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for Management of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Colorectal Disease* 2011;13 (sup11):3-10

[38]. Burgos J, Currana A, Talladab N, Guelarc A, Navarroa J, Landolfib S, et al. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015, 29:695–702

[39].Fakoya A, Lamba H, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med.* 2008 Oct;9(9):681-720.

[40].Singh JC, Kuohung V, Palefsky. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Dec 1;52(4):474-9.

[41]. Richel O1, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1301-7.

[42]. Kreuter A1, Wieland U, Gambichler T, Altmeyer P, Pfister H, Tenner-Racz K,et al. p16ink4a expression decreases during imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-infected men and correlates with the decline of lesional high-risk human papillomavirus DNA load. *Br J Dermatol* 2007 Sep;157(3):523-30.

[43]. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men.) *J Invest Dermatol* 2008 Aug;128 (8):2078-83.

[44]. Kreuter A. Imiquimod for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2008 Jul 3;359(1):94.

[45]. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep* 2010 Mar; 12(2):126-33.

[46]. Richel O, De Vries HJC, van Noesel JCM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 346-53.

[47]. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial

lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002 Apr;45(4):453-8.

[48].Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2005 May; 48(5):1042-54.

[49].Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):56-61.

[50]. Goldstone RN1, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long –term follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade displasia in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1284-1292.

[51]. Kurdgelashvili G, Dores GM, Srouf S, Dores GM, Srouf SA, Chaturvedi AK, et al. 2013. Incidence of potentially human papillomavirus-related neoplasms in the United States, 1978 to 2007. *Cancer* 119:2291–2299.

[52]. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317:973-77.

[53]. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smocking and sexual practice in the aetiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101:270-80.

[54]. Robinson D, Coupland V, Møller H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. *Br J Cancer* 2009 Feb 10;100(3):527-31.

[55]. Qualters JR. Breast and cervical cancer surveillance, United States 1973-87. *MMWR* 1994;41: 1-15.

[56]. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine* 2013; 31(S8): I1-I31

[57]. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ;37 (5): 1563-5.

[58]. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12 (5): 495-503.

[59]. Melbye M, Côté TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 1994; 343 (8898): 636-9.

[60]. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 40 (4): 451-5.

[61]. Panther LA, Schlecht HP, Dezube BJ. Spectrum of human papillomavirus-related dysplasia and carcinoma of the anus in HIV-infected patients. *AIDS Read* 2005; 15 (2): 79-82, 85-6, 88, 91.

[62]. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.

[63]. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-1510

- [64]. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol*. 2007 May 15;165(10):1143-53.
- [65]. D'Souza G, Wiley DJ, Li X. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 1;48(4):491-9.
- [66]. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer* 2010 Dec 1; 116(23):5507-16.
- [67]. Van Leeuwen MT, Vajdic CM, McDonald A, Middleton M, Kaldor J, Grulich AE. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23(16):2183-90.
- [68]. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005; 32 (5): 314-20.
- [69]. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101:281-8.

[70]. Young SC, Solomon MJ, Hruby G, Frizelle FA. Review of 120 anal cancer patients. *Colorectal Disease* 2009; 11(9):909-14.

[71]. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009;52(4):624–31.

[72]. De Nigro ND, Vaitkevicius, Considine B Jr. Dynamic management of squamous cell cancer of the anal canal. *Invest New Drugs* 1989; 7:83.

[73]. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Xing Y, Delclos M, et al. Long-term results of weekly/daily cisplatin-based chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2013 Nov 1; 119(21):3769-75.

[74]. Steele SR, Varma MG, Melton GB, Ross HM, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:735-749.

[75]. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert De, Andrés Cervantes A, Arnold D. Guidelines. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 111: 330–339

[76]. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 5):v87-92.

[77]. Palefsky, J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5 (2): 78-85.

[78]. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr hum Retrovirol* 1997;14: 415-22.

[79]. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical-effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;281:1822-9.

[80]. Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (10): 1490-2.

[81]. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh TM, et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to

screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2008; 149 (5): 300-6.

[82]. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS* 2010; 24 (3): 373-9.

[83]. European AIDS Clinical Society Guidelines (Version 6.1). Available at: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/.EACS-pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition>

[84]. New York AIDS Department of Health AIDS Institute. Anal Dysplasia and Cancer. Available at: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/anal-dysplasiaand-cancer/> (2007, accessed 19 June, 2013).

[85]. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-4): 1–207. (quiz CE1–4).

[86]. UK Guidelines for the management of sexual and reproductive health of people living with HIV infection, 2008.

- [87]. Siekas, L. L. and D. M. Aboulaflia. Establishing an anal dysplasia clinic for HIV-infected men: initial experience. *AIDS Read* 2009; 19 (5): 178-86.
- [88]. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 919-28.
- [89]. Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology and high-resolution anoscopic visual impression in an anal dysplasia screening program. *J Acquir Immune defic Syndr* 2004; 37: 1610-5.
- [90]. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo Jd, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011; 48(2): 136-145.
- [91]. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS, Nevoit J, Radaford D, et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:433-441.
- [92].- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl Med* 2011; 365 (17): 1576-85.

[93]. Smyczek P, Singh AE and Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *International Journal of STD & AIDS* 24(11): 843–851

[94]. Darragh TM, Berry JM, Jay N, Palefsky JM. The Anal Canal and Perianus: HPV-Related Disease. En ASCCP 2011. Mayeaux EJ, Cox JT. Modern colposcopy: textbook and atlas. 3 ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2011; Chap17: 484-528.

[95]. «BOE» núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, páginas 43088 a 43099

[96]. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS*. 2013; 24:843–851.

[97]. Torres M, González E, del Romero J, Pompeyo V, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P et al. Anal human papillomavirus genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographic origin, age, and cytological status in a Spanish cohort. *J Clin Microbiol* 2013, 51(11):3512–3520.

[98]. Geskusa RB, González C, Torrese M, Del Romero J, Viciano P, Masiá M et al (CoRIS-HPV Study Group). Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus in HIV-positive MSM: estimates and risk factors. *AIDS* 2015, 29:01–09.

[99]. Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM, Clayton L, Hanson EN, Jay J, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *J Adolesc Health* 2009; 44(2):103–10.

[100]. Heráclioa Sa, Schettini J, Oliveira ML, Souza ASR, Souza PRE, Amorima MMR. High-resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; 128(3): 216–219.

[101]. Palefsky J, Berry M. Prevention of anal cancer -- can we do better? *Dis Colon Rectum* 2015 May; 58(5): e76.

[102]. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30: 24–33.

[103]. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 888–94.

[104]. Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis* 2013; 207:1286–94.

[105]. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chernes S, O'Reilly S, et al. Detection of genital HPV types in fingertip samples from newly sexually active female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19: 1682–5

[106]. Patel HS, Silver AR, Levine T, Williams G, Northover JM. Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients. *Br J Surg* 2010;97 (11):1716–21.

[107].- Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(4): 314–319.